

**Vorkommen und Wirkung
des natürlichen Strontiums im
menschlichen Körper**

von
Manfred Hopf
aus
Blankensee

1970 № 190



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548820_0044

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Vorkommen und Wirkung des natürlichen Strontiums im menschlichen Körper

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Manfred Hopf
aus
Blankensee

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin
Referent: Priv.-Doz.Dr.Dr.M.Geldmacher-v.Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr.Dr.E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1970

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	
I. Allgemeines	5
1. Historisches	5
2. Geographisches Vorkommen	6
3. Physikalisch-chemische Daten	7
4. Nachweisverfahren	8
II. Verwendung	10
1. Therapie	10
2. Industrie	10
III. Problemstellung	12
B. <u>Strontium im Stoffwechsel</u>	13
I. Strontium in der belebten Natur	13
1. Boden und Wasser	13
2. Pflanzen- und Tierwelt	13
3. Nahrungsmittel	16
II. Normaler Stoffwechsel beim Menschen	18
1. Verwandtschaft zu Calcium	18
2. Resorption	19
3. Ausscheidung	22
4. Strontiumgehalt des Körpers	23
III. Strontiumstoffwechsel in Abhängigkeit vom Alter	26

	Seite
IV. Strontium im Knochen	29
1. Einbaumechanismus	29
2. Ausbaumechanismus	34
3. Wirkung auf die Knochensubstanz	37
4. Sektionsbefund bei Hunden und Ratten	39
a) makroskopischer Befund	39
b) mikroskopischer Befund	42
 C. <u>Pharmakologie und Therapie mit Strontium</u>	 45
I. Pharmakologische Wirkung	
1. auf den Knochen	45
2. auf das Nervensystem	46
a) peripherer Nerv	46
b) Zentralnervensystem	51
3. auf andere Organe	53
 II. Therapeutische Verwendung	 56
1. Knochenerkrankungen	56
2. Therapeutische Verwendung bei sonstigen Erkrankungen	60
3. Handelspräparate	63
 D. <u>Toxikologie des Strontiums</u>	 65
I. Vergiftung beim Tier	65
a) Dosis	65
b) Reaktion	69
c) pathologische Veränderung der Organe	73
d) Veränderungen im Blutbild	75
 II. Vergiftung beim Menschen	 76
 E. <u>Diskussion und Zusammenfassung</u>	 79
 F. <u>Literaturverzeichnis</u>	 82

I. Allgemeines

1. Historisches

Strontium war bislang ein wenig bekanntes Metall, das die Aufmerksamkeit allenthalben wegen seiner leuchtend roten Farbe beim Feuerwerk auf sich lenkte.

Durch das größte "Feuerwerk" in den letzten Jahrzehnten ist es wieder in den Mittelpunkt des Weltinteresses gerückt worden. Beim Zerfall der Atombomben entsteht als Bruchstück radioaktives Strontium 90. Dieses Isotop wird wegen seiner nahen Verwandtschaft zu Calcium von den Lebewesen aufgenommen und in die Knochen-substanz eingebaut, wo es bei genügender Anreicherung Krebs hervorrufen kann.

Das Verhältnis des Strontiums zur Medizin entstand nicht erst in den letzten Jahren.

Im Jahre 1787 nämlich untersuchte der Arzt Crawford aus Edinburgh Schwerspat aus der Mine des Dorfes Strontian an der Westküste Schottlands. Er fand dabei, daß eine eigentümliche "Erde" enthalten war, die sich von Schwerspat unterschied.

Unabhängig davon untersuchte Hope, ein Professor der Medizin in Glasgow, 1791 das gleiche Material in einer Reihe von Experimenten. Er zeigte dabei, daß das Karbonat einer neuen "Erde" enthalten war, die er nach dem Dorf Strontian "Strontites" nannte.

KLAPROTH, ein berühmter Chemiker dieser Zeit, der 1789 das Uran entdeckt hatte, kam 1793 zum selben Schluß wie Hope und nannte die gefundene Verbindung "Strontian" (PARTINGTON, 1962).

Das eigentlich reine Strontium gewann dann 1808 Davy mittels Elektrolyse (LENIHAN, 1967).

2. Geographisches Vorkommen

Der wichtigste Rohstoff zur Gewinnung von Strontium ist der Strontianit (Strontiumcarbonat). Er ist in der Natur verhältnismäßig selten zu finden. Die einzige Gegend, wo er in abbauwürdigen Mengen vorkommt, ist das Münsterland. 1839 wurde er erstmals in einem Steinbruch nördlich von Hamm gefunden. Von da an schürfte man nach Strontianit mit dem Ergebnis, daß in den Kreisen Lüdinghausen, Münster und Warendorf größere Strontianitgänge entdeckt wurden. Diese Gänge sind schwierig abzubauen. Sie beginnen zwar oft schon einen Spatenstich unter der Erde, können aber bis zu 60 Meter in die Tiefe gehen. Bei einer durchschnittlichen Schichtstärke des Strontianitgangs von 10 cm ist es oft fraglich,

ob sich der Abbau überhaupt lohnt. Andere Fundorte, wo Strontianit nur als Begleitmaterial geschürft wird, sind Skotschau in Schlesien, Clausthal im Harz, der Leongang bei Salzburg, sowie die bereits erwähnte Westküste Schottlands.

Die zweite Quelle zur Strontiumgewinnung ist das Coelestin, ein schwefelsaures Strontium mit himmelblauer Farbe. Es kommt in größeren Mengen in Bristol (England), ferner in Sizilien und sporadisch in Westfalen vor (LANDGRAEBER, 1957).

3. Physikalisch-chemische Daten

Als II-wertiges Erdalkalimetall steht Strontium in der V.Periode und zwischen Calcium und Barium in der 2.Gruppe des Periodensystems. Mit der Ordnungszahl 38 und dem Atomgewicht 87,62 liegt es, der Häufigkeit der Elemente nach, an 23. Stelle.

Strontium ist ein silberweißes, unedles Metall, das an der Luft durch Oxydation bald gelbbraun anläuft und in Strontiumoxyd übergeht. Dieses wird durch die Luftfeuchtigkeit weiter zu Strontiumhydroxyd verwandelt.

Zum Schutz vor Oxydation wird Strontium deshalb unter Toluol aufbewahrt. An der Luft verbrennt es beim Erhitzen unter hellem Licht.

Die natürlichen Isotope sind: Sr^{88} (82,56%)
 Sr^{87} (7,02%) Sr^{86} (9,86%) und Sr^{84} (0,56%)
(ABC-CHEMIE, 1966).

Der Schmelzpunkt wird mit 770°C , der Siedepunkt mit 1384°C , die Dichte mit $2,6\text{ g/cm}^3$ angegeben (Wiss.Tabellen von GEIGY, 1960).

4. Nachweisverfahren

Die grob qualitative Prüfung auf Strontium erfolgt in Chromatlösung mit Ammoniak als gelbes Strontiumchromat. Quantitativ wird der Nachweis gravimetrisch durch Fällern als Strontiumoxalat geführt. Außerdem ist Strontium an einer roten Flammenfärbung zu erkennen. Geringe Mengen an Strontium bestimmt man vermittels Emissionsspektralanalyse durch einen über der Salzlösung erzeugten Lichtbogen. Charakteristische Spektrallinien liegen bei $4607,34\text{ \AA}$, $4215,52\text{ \AA}$ und $4077,71\text{ \AA}$.

SCHMID (1959 u. 1960) gibt ein genaues Verfahren zur flammenspektrophotometrischen Bestimmung

von Strontium und Calcium im Knochen und Serum an. Er betont, daß bei Untersuchung von Strontium auch die Erfassung von Calcium erforderlich ist, da "Strontium mit dem Calciumstoffwechsel interferiert". Die Methode ist relativ aufwendig, da verschiedene Störeinflüsse, wie zum Beispiel organische Bestandteile oder vorhandene Kationen erst eliminiert werden müssen, da sonst eine Verstärkung oder Abschwächung der spezifischen Emissionslinie resultiert. Nach der speziellen Vorbereitung der Probe wird das Spektralphotometer P M Q II der Firma Carl Zeiss verwendet, das bei einer Spaltbreite von 0,05 mm die für Strontium typische Spektrallinie von 460,7 nm sichtbar macht. Die untere Grenze der quantitativen Erfassbarkeit liegt dabei für Calcium bei 0,15 und Strontium bei 0,1 mg/1000 ml.

Zum gleichen Ergebnis kommt DESCUBE (1967) durch Spektrophotometrie mit Atomabsorption. Die Empfindlichkeit dieser Methode, die als untere Grenze für Strontium ebenfalls 0,1 mg/1000 ml erfaßt, gestattet es, das physiologische Strontium im Blut zu messen.

II. Verwendung

Die ersten geringen Mengen an Strontiumverbindungen wurden wohl ausschließlich in der Medizin verwendet. Je weniger man über seine spezifische Wirkung wußte, desto mehr wurde es zur Therapie benützt. Vor allem um 1930 war die Behandlung mit Strontiumuran, einer Strontiumchloridharnstofflösung, besonders beliebt. Von der Lepra über die Pneumonie bis zu den Varizen wurden meist ziemlich erfolglose Versuche mit Strontium betrieben.

Mit besserer Kenntnis seiner Wirkung wurden aber in neuerer Zeit beachtliche Erfolge erzielt. Als Sedativum und besonders bei Knochen-erkrankungen hat Strontium durchaus seine Berechtigung in der Medizin. Nach der Besprechung der speziellen Wirkung soll darauf besonders eingegangen werden.

In der Industrie wird es zu verschiedensten Zwecken verwendet. Feuerwerkskörpern verleiht Strontium eine leuchtend karminrote Farbe, die durch Strontiumchlorid, beziehungsweise Strontiumnitrat zustande kommt. Die Stahlindustrie verwendet Strontianit mit weit besserem Erfolg als Kalk zur Entschwefelung des Eisens. Ein sehr wichtiges Verwendungsgebiet von Strontianit ist die Melasseentzuckerung. Melasse ist ein noch stark zuckerhaltiger Rückstand, der bei der Zuckerfabrikation anfällt

und dem durch Reinigung mittels Strontianit
der restliche Zucker entzogen wird (LANDGRAEBER, 1957).

Außerdem wird Strontium in Form von Strontium-
chromat als leuchtend gelbe Malerfarbe, beim
Härten von Akkumulatorenplatten und bei der
Herstellung von irisierenden Gläsern verwendet
(RÖMPP, 1966).

III. Problemstellung

Das Ziel der Arbeit lag darin, einen möglichst umfassenden Überblick über das natürliche Strontium, vor allem in Bezug auf den menschlichen Körper zu geben.

Radioaktives Sr 90 wurde dabei als eigenes Stoffgebiet ausgeklammert.

An Hand aller verfügbaren Literaturstellen sollte auf den Gehalt der Körperorgane einerseits und die physiologischen Wirkungen des Strontiums andererseits eingegangen werden. Es wurde weiter die Frage aufgeworfen, ob und wie weit Therapie mit Strontium betrieben wird. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob Vergiftungen mit Strontium vorliegen und wenn ja, welche klinischen und pathologischen Symptome sie aufweisen.

B. Strontium im Stoffwechsel

I. Strontium in der belebten Natur

Strontium ist sehr weit verbreitet in der Natur. Die Lebewesen nehmen es entweder direkt aus der Erde und dem Wasser oder indirekt durch Nährstoffe zu sich. Sein Gehalt im Boden beträgt durchschnittlich 35 mg % (GRIGORIANTS, 1963).

Der durchschnittliche Strontiumgehalt in offenen Gewässern beläuft sich auf 0,01 mg % (SHAPIROV, 1965).

Wesentlich höher liegt dagegen der Gehalt im Meerwasser, der sich auf 0,8 mg % beläuft (KRUMBHOLZ, 1957).

Das Atomverhältnis $\frac{\text{Sr}}{\text{Ca}}$, das wegen der engen Beziehungen beider Elemente wichtig ist, beträgt nach PROSSER (1950) im Meerwasser $8,9 \times 10^{-3}$, das heißt auf 8,9 Strontiumatome treffen 1000 Calciumatome.

In den Pflanzen ist Strontium in der Größenordnung eines Spurenelements enthalten (HEILENZ, 1960). Strontium wird als "Luxuskonsum" der Pflanze bezeichnet, ein Stoff also, der keine nachweisbare Funktion im Sinne eines Nährstoffs ausübt.

Dagegen hat WILLIAMS (1964) Versuche mit grünen Algen unternommen und gezeigt, daß einige Arten

Strontium für Calcium substituieren, wenn das Calciumangebot begrenzt ist. Dies weist seiner Meinung nach darauf hin, daß die Alge beide Elemente benötige.

HEILENZ (1960) gibt den Strontiumgehalt der Pflanzen mit 1/10 bis 10 mg pro 100 g Trockensubstanz an. Das $\frac{\text{Sr}}{\text{Ca}}$ Verhältnis schwankt von 10^{-2} bis 3×10^{-3} .

Artspezifische Unterschiede im Strontiumaufnahmevermögen der Pflanzen prägen sich nur aus, wenn während des Wachstums ausreichende Mengen an Strontium zur Verfügung stehen. Innerhalb der Pflanze sind die Blätter am strontiumreichsten; Wurzeln und Früchte enthalten ungefähr 10 mal weniger Strontium als die Blätter.

FOX und RAMAGE (1931) untersuchten Meerestiere spektrographisch auf Strontium und fanden, daß es allgemein in tierischen Geweben verbreitet ist. Die durchschnittliche Strontiumkonzentration bei Anneliden und Mollusken betrug nach ihren Messungen 2 mg %. Die höchste Konzentration fanden sie in der Schale des Tintenfisches mit 8 mg %. Bei gleichen Individuen verschiedener Standorte war Strontium einmal in allen Geweben, das andere Mal nur in der Schale vorhanden. Dies läßt auf Variation des Strontiumgehaltes in verschiedenen Meeresgebieten schließen.

Wesentlich höhere Strontiumwerte veröffentlichte dagegen THOMPSON (1955). Interessant dabei ist, daß die Tiere Strontium in ihren Geweben an-

reichern, da das Meerwasser im Vergleich dazu nur Spuren von Strontium enthält.

Tab. 1

Strontiumgehalt bei Meerestieren

Einteilung	Sr mg % (Mittelwert)	Atomverhältnis $\frac{\text{Sr}}{\text{Ca}} \times 1000$
Meeralgen	193	3,20
Coelenteraten	711	8,69
Anneliden	421	5,87
Arthropoden	354	4,45
Mollusken		
Amphineura	669	8,06
Pelecypoda	154	1,85
Opisthobranchia	62	10,0
Echinodermen	145	2,56

Die Hauptnahrungsmittel untersuchte GRIGORIANTS (1963) mittels Spektralanalyse und fand regelmäßig Strontium vor.

Tab.2

Strontiumgehalt in tierischen und pflanzlichen
Nahrungsmitteln

Produkt	Mittelwert mg %	Produkt	Mittelwert mg %
Trinkwasser SHAFIROV (1965)	0,02	Weizenmehl 85 %	0,379
<u>Fleisch</u> Geflügel	0,112	Brot aus 72% Mehl	0,2
Hammel	0,115	Semmel (Roggenmehl)	0,181
Schwein	0,245	Nudeln	0,095
<u>Milchprod.</u>			
Milch	0,2	<u>Gemüse</u>	
Rahm	0,147	Kartoffeln	0,488
Quark	0,25	Kohl	1,25
Eier	0,273	Tomaten	2,15
<u>Getreide</u>		Gurken	0,85
Weizen	0,9	Möhre	1,91
Gerste	0,56	rote Rübe	3,65
Mais	0,12	Radisheschen	1,8
<u>Mehlerzeugn.</u>		Petersilie	5,8
Weizenmehl 30%	0,15	Dill	5,59
Weizenmehl 72%	0,305	Melone	1,78

Die Tabelle zeigt, daß sich das meiste Strontium im Gemüse findet, während in tierischen Nahrungsmitteln relativ wenig enthalten ist. Die durchschnittliche Strontiummenge, die der menschliche Körper täglich mit der Nahrung zu sich nimmt, beläuft sich auf 14 - 22 mg.

II. Normaler Stoffwechsel beim Menschen

1. Verwandtschaft zu Calcium

Um den Stoffwechsel des Strontiums zu verstehen, ist es unumgänglich, den Calciumstoffwechsel mit einzubeziehen. Beide Elemente weisen auf Grund ihrer Stellung im Periodensystem und wegen ihrer ähnlichen physiologischen Reaktion große Übereinstimmung auf. Dies berechtigt beinahe dazu, Strontium als den "kleinen Bruder" des Calciums zu bezeichnen.

Mathematisch drückt sich die große Ähnlichkeit beider Elemente im Korrelationskoeffizienten mit der Größe 0,979 für den Menschen aus (WALSER, 1962). Größe 1 würde besagen, daß beide vollkommen gleich reagieren. Größe 0 würde die vollkommene Unabhängigkeit voneinander ausdrücken. Obwohl aus dieser Verwandtschaft eine hohe Vorhersagekraft für die Reaktion des Strontiums besteht, ist es nicht nachgewiesen, daß beide Ionen einen gemeinsamen Reaktionsmechanismus teilen.

Trotz des qualitativ gleichen Verhaltens, wird Strontium im Stoffwechsel von Calcium "diskriminiert", das heißt unterschieden. Das hat zur Folge, daß das Strontium : Calcium-Verhältnis in 2 beliebigen Untersuchungsproben, die über Stoffwechselvorgänge untereinander in Beziehung stehen, verschieden ist. Den zahlenmäßigen

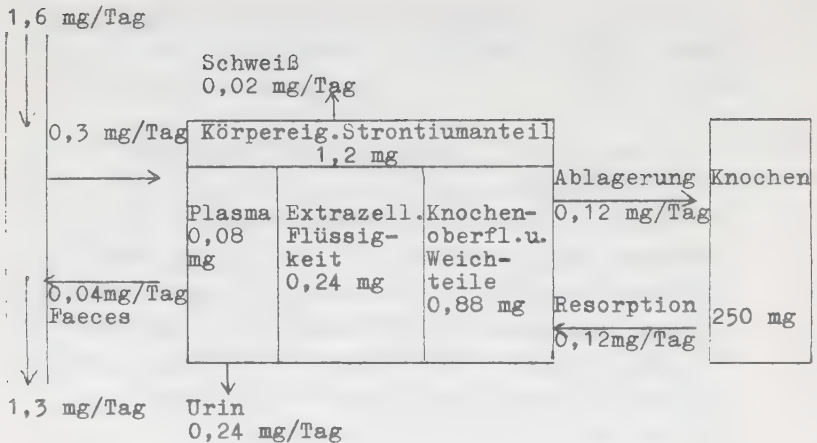
Zusammenhang zwischen beiden stellt der von COMAR (1956) eingeführte OR-Wert (Observed Ratio) her:

$$OR_{\frac{\text{Probe A}}{\text{Probe B}}} = \frac{\text{Sr : Ca (von Probe A)}}{\text{Sr : Ca (von Probe B)}}$$

Führt man für A zum Beispiel die Nahrung und für B den Harn ein, so würde ein OR von 1 besagen, daß sowohl in der Nahrung als auch im Harn gleich viel Strontium im Verhältnis zu Calcium vorhanden ist. Einem Wert von 3 entspricht zum Beispiel eine dreifache Anreicherung, einem solchen von 0,2 eine Verdünnung von 1 : 5.

2. Resorption

Die Aufnahme von Strontium erfolgt vor allem durch Nahrungsmittel. DOLPHIN (1963) hat in Analogie zu Calcium unter Berücksichtigung der Besonderheiten ein übersichtliches Schema für den Strontiumstoffwechsel aufgestellt.



Figur 1. Modell für den Strontiumstoffwechsel des Erwachsenen (DOLPHIN, 1963).

Danach kommt mit täglich 1,6 mg weit weniger Strontium zur Aufnahme als bei GRIGORIANTS (1963), der 14 -22 mg pro Tag angibt. 1,3 mg davon werden ohne Resorption sofort wieder ausgeschieden. Die restlichen 0,3 mg werden resorbiert und nach Austausch mit dem körpereigenen Strontiumanteil, der sich hauptsächlich im Knochen befindet, über Urin, Faeces und Schweiß wieder eliminiert.

Diese Angabe deckt sich ungefähr mit dem von HARRISON (1955) gefundenen Wert von 1,99 mg pro Tag, von denen 1,58 mg im Stuhl und 0,39 mg im Harn ausgeschieden werden.

Figur I zeigt, daß die Darmpassage den wichtigsten Diskriminationsfaktor bei der Strontiumaufnahme darstellt. Nach SCHMID (1962 a) beträgt dieser Faktor beim Menschen 0,25 bis 0,65; das heißt, daß über die Hälfte des angebotenen Strontiums ohne Resorption ausgeschieden wird. Im Vergleich zu Calcium wird Strontium also weit schlechter aufgenommen, da reine Calciumsalze vollkommen resorbiert werden.

Zu den Faktoren, welche den Resorptionsumfang beeinflussen, gehören ferner die chemische Form, in welcher das Strontium aufgenommen wird und die Zusammensetzung der Nahrung. Durch Calcium- Unterangebot der Nahrung wird allgemein die Strontiumresorption begünstigt, während eine Anreicherung der Nahrung über den Bedarf hinaus einen sicheren, resorptionserniedrigenden Effekt vermissen läßt.

Vom Menschen wird Strontium schnell resorbiert. Die Resorption erfolgt ähnlich wie beim Calcium in den proximalen zwei Dritteln des Dünndarmes. Der Resorptionsumfang liegt in der Größenordnung von 20%, kann jedoch starken Schwankungen unterliegen. Der Übergang Darm-Plasma ist bereits 5 Minuten nach oraler Strontiumaufnahme nachweisbar und hält einige Stunden an.

SPENCER und andere (1957) stellten nach einmaliger oraler Verabreichung von Strontium beim Menschen zunächst einen Konzentrationsanstieg im

Plasma fest, welcher nach etwa 4 Stunden ein Maximum erreichte und dann im Verlauf von Tagen ähnlich einer asymptotischen Annäherung an einen Grenzwert langsam abfiel.

Es verblieben dabei im Körper:

bis zum 4.Tag	70,7%	des verabreichten	Sr 85
" " 6. "	71,2%	" "	Sr 85
" " 33. "	1,5%	" "	Sr 85

Aus dem Darm ist Strontium nach 5 bis 6 Tagen entfernt (SCHMID, 1962 c).

Bei oraler Dauergabe scheint sich nach längerem Konzentrationsanstieg ein Strontiumgleichgewicht im Plasma einzustellen. Dabei liegt Strontium, ähnlich dem Calcium, teilweise an Proteine gebunden im Blut vor (SCHMID, 1962 a).

3. Ausscheidung

Ebenso wie bei der Resorption durch den Darm eine Diskrimination zugunsten des Calciums erfolgte, findet bei der Elimination eine Unterscheidung in der Niere statt. Die Ursache der bevorzugten Strontiumausscheidung scheint die im Vergleich zu Calcium schlechtere tubuläre Rückresorption zu sein. Der Wert dieser renalen Diskrimination beläuft sich nach BARNES (1961) im Durchschnitt auf 3,5, das heißt, daß Calcium im Vergleich 3,5 mal mehr rückresorbiert wird, beziehungsweise, daß Strontium 3,5 mal mehr ausgeschieden wird.

Gleichgültig, ob Strontium nach enteraler Aufnahme oder nach intravenöser Zufuhr in den Blutkreislauf gelangt, stellt die Niere jetzt das wichtigste Ausscheidungsorgan dar.

SCHMID (1962 c) gibt die durch die Niere ausgeschiedene Menge mit ungefähr 60% an. Weitere 20% werden endogen, das heißt zurück in den Verdauungstrakt und über diesen ausgeschieden. Der Rest wird über Schweiß, Speichel, Galle und Pankreassaft entfernt. In einem angeführten Beispiel am Hund wurden von einer parenteralen Strontiumdosis in 3 Tagen etwa 45% durch die Niere entfernt.

MC. CANCE (1939) injizierte 2 Personen 5 Tage lang je 47 mg Strontium. Beim Ende des Experiments waren 57% des zugeführten Strontiums ausgeschieden, 93% davon allein durch die Nieren.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Niere das primär verantwortliche Organ für die Ausscheidung von parenteral gegebenem Strontium ist.

4. Strontiumgehalt des Körpers

GERLACH (1934) bewies spektralanalytisch, daß Strontium nicht nur im Knochen, sondern in allen Organen mit absoluter Regelmäßigkeit zu finden ist. Er zeigte außerdem, daß Strontium

in seiner Menge dem Calcium stets parallel geht, das heißt, daß in kalkreichen Organen und insbesondere in Knochen viel Strontium zu finden ist und umgekehrt.

Allerdings gibt er ebensowenig exakte Meßwerte an wie viele andere Autoren, so daß über den Gehalt der einzelnen Organe relativ wenig bekannt ist.

Nach Figur 1 enthält der menschliche Körper ungefähr 250 mg Strontium. Davon sind nach SCHMID (1962 b) 99% im Skelett beziehungsweise in den Zähnen abgelagert. GERLACH (1934) gibt den Gehalt mit 0,01 bis 0,1 $\cdot 10^{-6}$ g Strontium pro Gramm normalem Knochengewicht an. Dagegen findet sich nach LANGHAM (1958) in Rippen, Femur und Wirbelkörpern als Durchschnittswert 0,022% Strontium, eine Angabe, die wohl mehr den Tatsachen entsprechen dürfte.

BUTT (1964) fand durch Emissionspektalanalyse bei der Serumuntersuchung von 2 Patientenreihen mit 218 Patienten 0,004 und 0,0153 mg % Strontium vor, im Blut bei 47 Patienten durchschnittlich 0,0039mg %.

Im Speichel konnte SETALA (1962) mittels markiertem Strontium 85 bei der Ratte den 8-fachen Wert der Blutkonzentration durch Stimulierung mit Pilokarpin erreichen.

Durch radioaktive Markierung am Kaninchen fand PECHER (1941) weniger als 1% des gesamten Strontiums außerhalb der Knochen und Zähne verteilt. Davon waren weniger als 0,05% in

Gehirn, Lunge, Leber, Niere, Blase
weniger als 0,07% in der Haut

" " 0,09% im Muskel.

FLASCHENTRÄGER (1956) gibt für die frische menschliche Leber einen flammenspektrometrisch genommenen Wert von 0,6 mg % an.

Schließlich analysierte SOWDEN (1958) 22 Gewebe und Organe von 31 menschlichen Leichen, wobei er den Strontiumgehalt durch Neutronenaktivität des veraschten Gewebes feststellte. Er fand keine besondere Anreicherung, außer vielleicht in der Aorta und verschiedenen Teilen des Auges.

Offen bleibt dabei die Frage, ob Strontium primär vom Körper aufgenommen wird, um einen funktionellen Zweck zu erfüllen oder ob es nur gezwungenermaßen mit der Nahrung den Körper passiert.

III. Strontiumstoffwechsel in Abhängigkeit vom Alter

Eine Übertragung von Strontium auf die Nachkommenschaft ist sowohl während des intrauterinen Lebens auf diaplazentarem Weg als auch nach der Geburt durch die Milch möglich (SCHMID, 1962 c).

Die Menge des vom Foetus inkorporierten Strontiums hängt vom Zeitpunkt ab und ist am stärksten im letzten Schwangerschaftsdrittel mit einer Aufnahme von 1 bis 4% einer dem mütterlichen Tier parenteral verabreichten Dosis. Beim Übergang auf den Foetus findet eine Verdünnung von Strontium relativ zu Calcium statt. Der OR Knochen-Foetus: Blut- Mutter wird mit 0,5 angegeben. Wahrscheinlich ist dabei die Plazenta für die Diskrimination des Strontiums verantwortlich.

Die Fähigkeit des foetalen Organismus selbst, Strontium von Calcium unterscheiden zu können, kommt in den Ergebnissen von WIDDOWSON (1962) zum Ausdruck. Er untersuchte menschliche Amnionflüssigkeit, Urin und Mekonium vor und nach der Geburt der Kinder. Während in der Amnionflüssigkeit, die der Foetus in utero verschluckt, das Verhältnis $Sr \cdot 10^3 / Ca$ noch 0,6 betrug, stieg es im Urin auf 0,9 und im Mekonium auf 6 an. Daraus resultiert, daß die foetale Niere, beziehungsweise der foetale Darm, Strontium bevorzugt ausscheiden.

Nach der Geburt steigt der Wert $\text{Sr} \cdot 10^3/\text{Ca}$ im Urin auf 3 an, was die Annahme einer vermehrten Calciumresorption erneut bestätigt.

Demgegenüber scheint bei Säuglingen und Kleinkindern die Fähigkeit, zwischen beiden Elementen zu unterscheiden, eingeschränkt zu sein. Während beim Erwachsenen der OR- Wert Körper : Ernährung im Durchschnitt 0,25 beträgt, das heißt, daß Strontium im Verhältnis zu Calcium bei der Aufnahme 4 mal verdünnt wird, fand BRYANT (1961) bei einjährigen Kindern einen Wert von 0,5 und LOUGH (1963) bei 30 Tage alten Säuglingen einen Wert von 0,9. Sie schließen daraus auf eine geringere Fähigkeit des sehr jungen Individuums, gegen Strontium zugunsten von Calcium zu unterscheiden, was zum Beispiel bei der Aufnahme von radioaktivem Strontium 90 negative Folgen haben könnte.

Eine weitere Eigentümlichkeit im Strontiumstoffwechsel besteht darin, daß Brustmilchkinder mehr Strontium ausscheiden als Kinder, die mit Kuhmilch ernährt werden. WIDDOWSON (1960) fand flammenspektrophotometrisch in ihrem Urin sogar mehr Strontium, als in der Milch enthalten war. So nahmen Brustmilchkinder täglich $8 \cdot 10^{-6} \text{ g/kg}$ Strontium auf und schieden $14 \cdot 10^{-6} \text{ g/kg}$ wieder aus, während die Kuhmilchkinder $35 \cdot 10^{-6} \text{ g/kg}$ aufnahmen und nur $2 \cdot 10^{-6} \text{ g/kg}$ ausschieden.

Erwachsene unterscheiden sich von Kindern dadurch, daß sie im Urin 6 mal mehr Strontium

ausscheiden. BEDFORD (1960) gab beiden Gruppen eine orale Dosis von 100 mg Strontium (als Strontiumchlorid) und fand nach 16 Tagen flammenspektrophotometrisch beim Erwachsenen eine Urinausscheidung von 19%, bei den Kindern von 3% vor. Der Rest wurde faecal ausgeschieden.

Bemerkenswert ist ferner, daß sich der Strontiumgehalt des Serums mit zunehmendem Alter zu erhöhen scheint. BUTT (1964) untersuchte die Seren verschiedener Altersgruppen mittels Emissionsspektralanalyse und fand beim Neugeborenen durchschnittlich 0,0018, bei 5 bis 20 jährigen 0,0033 und bei 30 bis 50 jährigen 0,0052 mg % Strontium vor.

IV. Strontium im Knochen

1. Einbaumechanismus

Strontium hat ebenso wie Calcium eine besondere Affinität zum Skelett. Der Strontiumaufnahme folgt eine rasche Einlagerung in das Knochensystem, deren Maximum sich bei intravenöser Verabreichung beim Kaninchen nach 15 bis 35 Minuten und bei oraler Aufnahme beim Menschen nach 25 Stunden einstellt. Der Umfang des Strontiumeinbaus in den Knochen hängt von mehreren Faktoren ab. Bei wachsenden Individuen oder geringem Calciumgehalt der Nahrung wird mehr Strontium eingelagert. Auch die Tierart hat einen erheblichen Einfluß. Kaninchen retinieren unter vergleichbaren Bedingungen 21 %, Mäuse 45 % und Ratten 59 % einer einmaligen Strontiumdosis (SCHMID, 1961 a).

Bei längerer Verabreichung von Strontium sinkt die Retention erheblich und die im Skelett abgelagerte Strontiummenge strebt einem Grenzwert zu. Das maximale Aufnahmevermögen der Knochen für Strontium liegt bei wachsenden Ratten zwischen 9 und 11 % Strontium der Knochenasche und bei erwachsenen Tieren zwischen 3 und 5 % (SCHMID, 1961 a).

Calcium stellt den physiologischen Konkurrenten des Strontiums beim Einbau in den Knochen dar und muß folglich bei allen Reaktionen in Betracht gezogen werden. Die Meinungen, ob

und welches der beiden Elemente seitens des Skeletts begünstigt wird, sind uneinheitlich. Sie erstrecken sich von einer Bevorzugung des Calciums über eine Indifferenz des Skeletts bis gelegentlich zu einer Bevorzugung des Strontiums (SCHMID, 1962 b).

GRIGORIANTS (1963) spricht von einer Bevorzugung des Calciums und stimmt dabei mit den meisten Autoren überein. Er fütterte Ratten reichlich mit Calcium, was zur Folge hatte, daß sich 1 1/2 bis 2 mal weniger Strontium 90 in der Knochensubstanz festsetzte. Eine Senkung des normalen Calciumgehaltes der Diät führte dagegen zu einem Anstieg der Strontiumaufnahme ins Skelett (SCHMID, 1962 b).

Die Ablagerungsgeschwindigkeit von hohen Strontiumdosen im Experiment läßt sich in 2 Phasen unterteilen. Einer schnellen Anfangsphase folgt eine langsamere Phase, die sich schließlich dem erwähnten Grenzwert nähert.

Es wird angenommen, daß sich der Strontiumumsatz des Skeletts in vivo als oberflächenchemische Austauschreaktion mit dem Calcium der mineralischen Knochensubstanz darstellt. An dieses oberflächliche, das heißt am meisten mit Blutplasma versorgte Knochengewebe, wird Strontium zuerst herangeführt und gegen Calcium ausgetauscht, was der schnellen Phase entspricht. Aus diesem Grund werden bei kurzzeitiger Ver-

fütterung von Strontium höhere Konzentrationen im spongiösen Knochen, in den Knochenwachstumszonen und Knochenbildungsbezirken gefunden als im übrigen Skelett. Später, in der langsameren Phase, wird bei weitgehender Sättigung der Knochenoberfläche das Strontium in die schlechter mit Blut versorgte Kompakta eingebaut und auch gegen das schon eingelagerte Strontium selbst wieder ausgetauscht (SCHMID, 1961 a).

Übereinstimmende Versuche in vitro zeigen mit Sicherheit, daß entfettetes oder veraschtes Knochenpulver, ebenso wie synthetische Hydroxylapatitkristalle in gepufferter Lösung, Strontium gegen Calcium austauschen. Eine Aufnahme von Strontium durch Adsorption konnte dabei ausgeschlossen werden, da gleichzeitig eine äquivalente Menge Calcium in Lösung geht (SCHMID, 1962 b).

1961 konnte SCHMID in vivo beweisen, daß die Änderungen des Calcium- und Strontiumgehaltes im Skelett bei der Aufnahme oder Abgabe von Strontium nach denselben Gesetzmäßigkeiten, gleichzeitig, gleich schnell und gegensinnig verlaufen. Ihm gelang es bei seinen Versuchen, sowohl den vermehrten Einbau von Strontium in die Spongiosa aufzuzeigen, als auch den Austausch des Calciums gegen Strontium in Gesetze zu fassen.

Er fütterte Ratten mit strontiumhaltiger Nahrung und stellte den Strontium- und Calciumgehalt des

Skeletts zu verschiedenen Zeitpunkten des Experiments fest.

Tabelle 3

Strontiumeinbau bei wachsenden Ratten

(Strontium in % der Asche)

Versuchs- dauer (Tage)	Compacta		Spongiosa	
	Sr	Ca	Sr	Ca
0	0,00	36,75	0,00	36,75
5	2,65	35,00	2,77	34,85
15	5,09	33,40	5,50	32,95
30	7,74	31,75	8,36	31,01
60	9,40	30,51	10,16	29,80
90	9,93	30,35	10,76	29,43
120	9,97	30,21	10,80	29,40

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß in der Spongiosa bevorzugt Strontium eingelagert wird. Außerdem zeigt sie, daß sich Strontium und Calcium jeweils zum normalen Calciumgehalt des Skeletts ergänzen, wenn man Strontium in das entsprechende Calciumäquivalent umrechnet.

SCHMID konnte aus weiteren experimentellen Befunden an Ratten folgende Gesetzmäßigkeiten ableiten:

Strontium-Einbaugesetz

$$(Sr)_t = (Sr)_{\max} \cdot (1 - e^{-k_1 t}) (\%)$$

Calcium-Ausbaugesetz

$$(Ca)_t = (Ca)_a \cdot e^{-k_2 t} + (Ca)_{na} (\%)$$

Dabei bedeuten $(Sr)_t$ und $(Ca)_t$ den Strontium- beziehungsweise Calciumgehalt des Skeletts zur Zeit t ; $(Sr)_{\max}$ stellt den maximal erreichbaren Strontiumgehalt des Skeletts dar; $(Ca)_a$ beziehungsweise $(Ca)_{na}$ bedeuten austauschbares und nicht austauschbares Calcium. Die Konstanten k_1 und k_2 sind ein Maß für die Umsatzgeschwindigkeit; sie sind bei ein und demselben Versuch gleich groß, das heißt, daß der Strontiumeinbau gleich schnell verläuft wie der Calciumausbau.

Durch diese Gesetzmäßigkeiten und Konstanten ist die Menge des eingebauten Strontiums beziehungsweise des ausgebauten Calciums für jeden Zeitpunkt innerhalb der Versuchsdauer definiert.

Im Gegensatz zu diesen Versuchen mit hoher Strontiumkonzentration sind die normalerweise im Skelett vorliegenden geringen Strontiummengen bei wachsenden und erwachsenen Individuen völlig gleichmäßig verteilt.

2. Ausbaumechanismus

Wird die experimentell erhöhte Strontiumzufuhr unterbrochen, so gelangt ein Teil des im Skelett deponierten Strontiums spontan zur Ausscheidung. Dabei lassen sich ebenso wie beim Einbau mehrere Geschwindigkeitsphasen unterscheiden.

Zunächst erfolgt die Abnahme des Strontiumgehaltes mit einer Halbwertszeit von einem bis einigen Tagen (SCHMID, 1962 b). Diese schnelle Phase entspricht ungefähr derjenigen beim Einbau, wobei jetzt beim Wegfall der Strontiumkonzentration des Plasmas zunächst jenes Strontium zurückflutet, welches in den stärker mit Blut versorgten Knochenanteilen abgelagert ist. Daran schließt sich eine langsamere Phase, für welche bei erwachsenen Ratten eine Halbwertszeit von 185 bis 205 Tagen und beim erwachsenen Menschen eine solche von 160 Tagen ermittelt wurde (SCHMID, 1962 b). Darüber hinaus wurde - ebenfalls beim Menschen - beobachtet, daß 15 % einer intravenös applizierten Dosis von Strontium 85 im Skelett praktisch fixiert werden. Es läßt sich insofern von einer Fixation sprechen, da dieser Anteil des abgelagerten Strontiums mit einer biologischen Halbwertszeit von ungefähr 7,5 Jahren außerordentlich langsam ausgeschieden wird, eine Tatsache, die für die zu erwartende Strahlenbelastung bei Strontium 90 von großer Bedeutung ist. Der Vorgang beruht offenbar auf einer Behinderung der Austauschvorgänge durch die

organische Knochensubstanz, wobei sich Strontium in Knochenschichten mit starker Diffusionsbehinderung abzulagern scheint.

Der Eliminierung von Strontium geht eine Zunahme des Calciumgehaltes parallel. Beide Vorgänge kommen im Stadium der Fixation gleichzeitig zum Stillstand, ohne daß Calcium seine physiologische Höhe erreicht hat (SCHMID, 1962 b).

Abweichende Werte finden sich bei SCHMID (1961 a). Er zitiert andere Autoren, die bei Affen und Ratten eine biologische Halbwertszeit von 980 Tagen für 98 % des im Skelett abgelagerten Strontiums ermittelten. Es werden auch Versuche mit 12 Monate alten Kaninchen angeführt, in deren Skelett zu verschiedenen Zeitpunkten nach intravenöser Verabreichung von Strontium folgende Anteile der applizierten Dosis gefunden wurden: Nach 9 Tagen 12,7 %, nach 6 Monaten 4,3 %, nach 12 Monaten 2,1 % und nach 18 Monaten 2,2 %.

Tabelle 4

Strontiumausbau nach 30 Tagen Einbau bei
wachsenden Ratten (SCHMID, 1961 a)

(Dargestellt am Strontium- und Calciumgehalt;
beide angegeben in % der Asche)

Versuchs- dauer (Tage)	Compacta		Spongiosa	
	Sr	Ca	Sr	Ca
0	7,67	31,65	8,27	31,00
30	4,51	33,70	4,36	33,77
60	3,12	34,95	2,56	34,90
90	2,24	35,30	1,67	35,51
120	1,93	35,58	1,28	35,84
170	1,70	35,71	1,02	36,00

Eigene Versuche von SCHMID (1961 a) zeigen die äquivalente Zunahme des Calciums beim Strontiumausbau und den relativ erhöhten Ausbau des Strontiums aus der Spongiosa. Darüber hinaus ließ sich bei wachsenden Tieren ein schnellerer Strontiumausbau erkennen als bei erwachsenen. Die Untersuchungsergebnisse konnten in einem Strontium-Ausbau-gesetz und einem Calcium-Einbaugesetz zusammengefaßt werden, welche ähnlich miteinander zusammenhängen wie die Gesetze beim Strontium-einbau.

3. Wirkung auf die Knochensubstanz

Unter dem Einfluß des abnormen Reizes, den das Strontium auf das osteogene Gewebe ausübt, weicht der Wachstumsmodus der Knochen erheblich vom gewöhnlichen Bauplan ab.

LEHNERDT (1913) hat in gründlichen Untersuchungen an jungen Hunden, die er mit hohen Strontiumdosen fütterte, die Knochenveränderungen exakt beschrieben.

Äußerlich fiel ihm an den Tieren eine unmittelbare, spezifische Wachstumshemmung auf. An den Knochen waren Auftreibungen, Verbiegungen und Verkürzungen zu sehen. Die Hunde verkrochen sich und mieden Bewegungen, da ihnen diese erhebliche Schmerzen zu verursachen schienen. Teilweise war es ihnen unmöglich, sich aufzurichten.

Die Schmerzen entstanden durch Knochengewebswucherungen mit gleichzeitigen Verkrümmungen. Diese Steigerung der Knochengewebsapposition ist auf eine Reizwirkung des Strontiums auf das osteogene Gewebe zurückzuführen, durch welche unfertiges, nicht verkalktes Knochengewebe, sogenanntes Osteoidgewebe, gebildet wird. Der formative Reiz des Strontiums ist direkt proportional der verfütterten Strontiummenge und hört mit dem Aussetzen der Strontiumfütterung wieder auf, worauf sich der Zustand rasch bessert.

Bei normaler Calciumzufuhr halten sich An- und Abbau der Knochensubstanz die Waage. Wird die Kalkzufuhr vermindert, so paßt sich der Organismus an und bildet nur so viel Knochengewebe, wie mit dem geringen Calciumangebot noch verkalkt werden kann. Vermehrtes Calciumangebot dagegen bedingt einen vermehrten Knochenaufbau. Calcium hat aber außer der Regulation des Knochenanbaues noch die Fähigkeit, das Knochengewebe in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren und so die Härte des Knochens mitzubestimmen. Eben diese Fähigkeit ist beim Strontium nur in sehr geringem Maße vorhanden. Es bewirkt zwar einen übermäßigen Knochenaufbau in Form des Osteoidgewebes, ist aber nur sehr unvollkommen in der Lage, ihm die genügende Festigkeit zu geben. Zusätzlich zu dem absoluten Kalkmangel, welcher auf Grund der Verdrängung durch Strontium entsteht, kommt noch ein relativer Kalkmangel, bedingt durch eine übermäßige Vermehrung des Knochengewebes.

Im Skelett kommt durch Strontiumgaben die Calcifikation nach SCHMID (1962 b) zum Erliegen. Es treten Verkalkungsdefekte auf. Der Aschegehalt (und damit der Calcium- und Phosphorgehalt des Gesamtknochens) sinkt, ebenso der Fettgehalt. Die organische Knochensubstanz wird stark vermehrt und der Wassergehalt nimmt gering zu. Röntgenographisch lassen sich erweiterte Epiphysenfugen und unregel-

mäßige Gelenkoberflächen feststellen. EGER (1953) gibt dabei eine beträchtliche Verstärkung der histochemischen Phosphatasereaktion im Knochengewebe an.

4. Sektionsbefund bei Hunden und Ratten

a) makroskopischer Befund (LEHNERDT, 1913)

An den Rippen fiel nach Eröffnung des Thorax bei mit strontiumphosphatreicher Nahrung gefütterten Hunden ein starker Rosenkranz auf, der mehr ins Thoraxinnere gerichtet war (LEHNERDT, 1913). Die Auftreibung war nicht nur auf die Knochenknorpelgrenze beschränkt, sondern das ganze sternale Ende der knöchernen Rippen zeigte auf ungefähr 3 cm Länge osteoide Wucherungen. An einigen Rippen fanden sich Infraktionen des Schaftes.

Auch die Diaphysenenden der Röhrenknochen zeigen, nur geringer ausgeprägt, dieselben knöchernen Auftreibungen. Insgesamt sind die Knochen mehr biegsam als brüchig. Die Corticalis der Extremitätenknochen ist in der Diaphysenmitte am schwersten zu durchschneiden, das heißt, am stärksten verkalkt. Nach den Diaphysenenden zu wird der verkalkte Anteil der Corticalis schmaler und immer mehr durch weicherer, osteoides Knochengewebe ersetzt.

An den schmalen Stellen besteht die Corticalis fast ausschließlich aus dem zentral verkalkten Anteil, dem nur eine geringe periostale Wucherungsschicht aufgelagert ist. An den Stellen, die durch den Zug der Muskeln oder Faszien mechanisch besonders beansprucht sind, kann das periostale Osteophytengewebe eine ganz außerordentliche Breite erreichen. Den zentralen Markraum der Röhrenknochen umschließt ein schmaler, harter, gut verkalkter Teil, der von einer mit dem Fingernagel leicht eindrückbaren Schicht von Knochengewebe umgeben ist. Die Markhöhlen selbst sind mit Fettmark erfüllt; nur in peripheren Teilen ist noch Lymphoidmark vorhanden.

Die Spongiosa erstreckt sich etwas weiter als normal in die Diaphyse hinein und zwar in derselben Ausdehnung, in der die Diaphysenden der Röhrenknochen aufgetrieben erscheinen. Im wesentlichen zeigt die Spongiosa eine hochgradige Verdichtung des Gewebes, das aber nicht gleichmäßig entwickelt ist, sondern in parallel der Wachstumsgrenze angeordneten Schichten eine verschiedene Dichte aufweist. Diese Schichten haben ein mehr oder weniger homogenes, weißlich chondroides Aussehen und erreichen ihre größte Dichte an der Grenze der Metaphyse gegen die Diaphyse. LEHNERDT (1913) bezeichnet sie als Strontiumschichten.

Nach der Markhöhle der Diaphysen zu ist die Strontiumschicht unscharf begrenzt. In ihren peripheren Teilen, wo sie stets am dichtesten ist, geht sie unmittelbar in die Corticalis über und ist von dieser nicht mehr abzugrenzen.

Der Intermediärknorpel ist gegenüber der Norm verbreitert und, je nach Wachstumsintensität des betreffenden Knochens, verschieden stark. Am stärksten ist er am distalen Ende der Ulna, wo er an seiner breitesten Stelle etwa 16 mm mißt. Bei den meisten übrigen Knochen ist er geringer ausgebildet. So ist die distale Metaphyse des Femur 2 mm breit, die proximale 3 mm; der entsprechende Teil der Tibia 3,5 und 4 mm.

Die Epiphysen enthalten Knochenkerne von normaler Ausdehnung, doch ist der Markraum des Knochenkernes abnorm eng. Er ist in der ganzen Ausdehnung mit Fettmark erfüllt und enthält vereinzelt Spongiosabälkchen mit Einschlüssen fertigen, verkalkten Knochengewebes. Das Gewebe des Knochenkernes selbst besteht aus einer abnorm breiten Zone von homogenem, weißlichem, chondroidem Gewebe, das am dichtesten zum Markraum zu ist.

Die gleichen Veränderungen wie bei den Röhrenknochen zeigen sich im Prinzip auch bei den übrigen Knochen, nur daß sich hier die viel schmaleren Zonen der einzelnen Strontiumschichten

meist nicht mehr unterscheiden lassen. Auf Querschnitten durch die Mitte der Scapula ist die Corticalis gegenüber der Norm verbreitert und nur eine schmale, den Markraum einschließende Schicht gut verkalkt. Die Corticalis der Wirbelbögen ist nur auf einen strichförmigen, den Markraum begrenzenden Bezirk verkalkt; die ganze Peripherie ist weich und osteoid. Am Schädeldach erreicht die periostale Knochengewebswucherung entlang der Ansatzstelle des musculus temporalis eine Breite von 3 - 4 mm. Auch hier ist die Spongiosa stärker als normal ausgebildet, so daß der mit Fett erfüllte Markraum verengt erscheint.

b) Mikroskopischer Befund

Mikroskopisch besteht die Corticalis aus 3 bis 6 ringförmigen Lagen kompakten Knochengewebes, dem periostwärts eine relativ niedrige Lage osteoiden, nur fleckweise verkalkten Gewebes aufgelagert ist. Innerhalb der Corticalis sind die Haverschen Kanäle eng; osteoides Gewebe fehlt hier fast vollständig. Während der Corticalis markwärts Osteoklasten anliegen, liegt ihr periostwärts ein ganz abnorm breites, rein osteoides Osteophytengewebe auf.

Die Cambiumschicht ist stark verbreitert und zellreicher als normal. EGER (1953) dagegen beobachtet bei Ratten nach Zufuhr von Strontiumchlorid nicht nur unter dem Periost, sondern auch unter dem Endost breite osteoide Säume.

Die einzelnen Spongiosaspangen bestehen aus breiten, plumpen Knochenbalken (LEHNERDT, 1913). Im Innern sind sie teilweise provisorisch verkalkt, während das oberflächliche Osteoidgewebe aus zum Teil mit mehrschichtigem Osteoblastenlager besetzten Knochengewebszügen besteht, die nicht mehr in Richtung der Knochenachse laufen, sondern einen regellosen Verlauf zeigen, durch breite Brücken miteinander verbunden und so größere Knochengewebsmassen bildend. Doch fehlen Osteoklasten auch in diesem Teil der Spongiosa nicht ganz.

Die auffallende Dicke des Intermediärknorpels beruht auf Verbreiterung des wuchernden und hypertrophischen Knorpels. Die Knorpelzellen sind zu ganz abnorm langen Zellsäulen angeordnet, die manchmal zopfartig durchflochten scheinen. EGER (1953) beschreibt an der Metaphyse zungenartige Vorsprünge und Ausbuchtungen, hervorgerufen durch unregelmäßige, querverlaufende Kapillaren. Vereinzelt sind stark aufgeblähte Knorpelzellen sichtbar.

Die Markräume sind durch die hochgradig gesteigerte Apposition fast völlig verdrängt und

mit Lymphoidmark gefüllt (LEHNERDT, 1913). An ihrer ganzen inneren Oberfläche sind sie mit ein- und mehrschichtigem, kubischem Osteoblastenlager ausgekleidet. Nur an vereinzelt Stellen liegen auch Osteoklasten dem osteoiden Knochengewebe an.

Über die klinische Benennung der durch Strontium erzeugten Knochenveränderungen sind sich die Autoren nicht ganz einig. Während LEHNERDT (1913) die Veränderungen als Osteosklerose bezeichnet, spricht EGER (1953) von einer Strontiumrachitis. LAUP (1953) spricht ebenfalls von rachitischer Veränderung bei Ratten, die im Verlauf der Strontiumzufuhr das Bild einer Ostitis fibrosa generalisata zeigt. Sie führt dies auf den Einfluß der bei Strontiumintoxikation hypertrophischen Epithelkörperchen zurück, deren übermäßige Hormonproduktion einerseits die Ostitis fibrosa generalisata erzeugt, andererseits die Anlagerung des Strontiums an den Knochen bewirkt. Letzteres konnte durch SCHMID (1961, b) bewiesen werden, der an Ratten demonstrierte, daß das Parathormon den Strontiumgehalt in Compacta und Spongiosa erhöht, während es den Calciumspiegel senkt.

C. Pharmakologie und Therapie mit Strontium

I. Pharmakologische Wirkung

1. auf den Knochen

Die morphologischen Veränderungen wurden bereits im letzten Abschnitt erörtert. Es stellt sich nun die Frage, ob und inwieweit Strontium bei geeigneter Dosierung eine nutzvolle pharmakologische Anwendung bei Knochen-erkrankungen finden kann.

LEHNERDT (1913) empfiehlt nach Beobachtung der durch Strontium hervorgerufenen Knochen-veränderungen eine therapeutische Anwendung bei solchen Erkrankungen des Skeletts, bei denen die Knochengewebsmenge gegenüber der Norm vermindert ist. Er schlägt vor, zunächst durch Strontiumgabe bei kalkarmer Nahrung Osteoidgewebe zu erzeugen und dieses unverkalkte Gewebe durch nachträgliche, sehr kalkreiche Nahrung zur Verkalkung zu bringen.

Diese theoretischen Angaben kann GRASSHEIM (1925) in vierjährigen klinischen Versuchen bestätigen. Er zeigt, daß das durch Strontium gebildete, weiche, osteoide Gewebe sekundär in hervorragender Weise Calcium zu imprägnieren vermag. GRASSHEIM: "Wir können mit Strontium einmal zu erhöhter Apposition neuen Gewebes anregen und gleichzeitig für erneute Kalkaufnahme sensibilisieren".

Die Tatsache der sekundären Verkalkung nach Strontiumgabe gibt gleichzeitig die Indikation für die Strontiumtherapie am Knochensystem an. Sie ist nach GRASSHEIM dort anzuwenden, wo ungenügende Apposition, beziehungsweise vermehrte Resorption des Knochens vorliegen; in Fällen also, wo keine direkte Schädigung des Kalkstoffwechsels an sich besteht. In Frage kommen vor allem Osteoporosen, die Osteogenesis imperfecta, sowie Störungen in der Kallusbildung, wie sie bei Knochenbrüchen häufiger auftreten. Kontraindiziert sind Strontiumsalze dort, wo das Gewebe an sich schon osteoiden Charakter hat, wie bei graviden und säugenden Individuen und dort, wo trotz genügenden Angebots an Kalksalzen ihre Imprägnierung infolge von Störungen der Kalkaufnahmefähigkeit unterbleibt, wie zum Beispiel bei der Rachitis.

Andere Autoren, wie CAGNETTO (1909) sind der Überzeugung, daß das Strontiumosteoid unfähig zur Fixation der Kalksalze sei, da selbst ein beträchtlicher Kalküberschuß das Osteoidgewebe nicht zum Verkalken bringen könne.

2. auf das Nervensystem

a) peripherer Nerv

ALWENS (1921) fiel unter Strontiummedikation bei Knochenerkrankungen auf, daß die Knochenschmerzen sehr schnell zurückgingen. Da die

Schmerzhaftigkeit schon zu einer Zeit nachließ, in der eine Knochenveränderung durch Strontium noch nicht stattgefunden haben konnte, glaubte er, daß es sich bei der schmerzstillenden Wirkung um eine spezifische Eigenschaft des Strontiums handle. Den Beweis für die Richtigkeit der Annahme erbrachte er, indem er Kaninchen Strontiumchlorid subkutan injizierte und mittels elektrischer Reizung die Erregbarkeitsschwelle der Haut prüfte.

Das Kaninchen wird beiderseits an den Nates glattrasiert. Dann wird mit einer Spannung von 4 Volt die untere Reizschwelle geprüft. Erste deutliche Reaktion tritt bei einem Rollenabstand von 120 mm ein. (Verkleinerung des Rollenabstandes bedeutet eine Verminderung der Hautsensibilität). Zum Vergleich werden nun links eine Kochsalz- und rechts eine Strontiumchloridlösung, jeweils fünffach isoton in einer Menge von 5 cm³ subkutan injiziert und in gleichen Zeitabständen Reizungen vorgenommen.

Tabelle 5 Sensibilitätsmessung der Kaninchenhaut

Zeit nach Injektion (Minuten)	Rollenabstand in mm	
	Na Cl fünffach isoton	Sr Cl ₂ fünffach isoton
2	140	120
4	135	110
6	125	90
8	120	80

8 Minuten nach der Injektion war die sensibilitätssteigernde Wirkung des Natriumchlorids wieder abgeklungen. Die normale Hautsensibilität bei einem Rollenabstand von 120 mm war wieder hergestellt.

Anders die Strontiumchloridseite. Hier kehrte die Reizbarkeit nicht zur Norm zurück, sondern blieb deutlich darunter. 8 Minuten nach Versuchsbeginn war bei einem Rollenabstand von 80 mm eine deutliche Hypästhesie zu verzeichnen. Noch nach 24 Stunden bestand bei einem Rollenabstand von 110 mm eine deutliche Herabsetzung der Empfindlichkeit. Auf die Injektion einer zehnfach isotonen Lösung trat bei NaCl Ätzwirkung ein; bei Sr Cl_2 betrug der Rollenabstand nach 2 Minuten noch 65 mm, um dann unter 60 mm in völlige Anaesthesie überzugehen. Eine lokale Ätzung läßt sich hier allerdings mit Sicherheit nicht ausschließen, obwohl bei der Präparation der Impfstellen keine örtliche Schädigung festgestellt wurde.

Weitere Untersuchungen machte ALWENS (1921) mit freipräparierten Kaltblüternerven, welche in Salzlösungen verschiedener molarer Konzentration aufbewahrt wurden. Der Aufenthalt von Froschnerven in Ringerlösung, die mit Sr Cl_2 -Lösung im geeigneten Verhältnis gemischt war, setzte nach kurzdauernder Steigerungsphase unweigerlich die Sensibilität herab. Außerdem war

dabei eine Verlängerung des zeitlichen Ablaufs der Aktionsströme zu verzeichnen; und zwar steht Strontium hier zwischen Calcium und Barium, indem es stärker als Calcium und schwächer als Barium wirkt. Bei rechtzeitiger Abspülung des Nerven war eine Wiederherstellung der anfänglichen Leistungsfähigkeit ganz oder teilweise möglich. Strontiumionengehalt bis zu doppelter Hypertonie erzeugte eine deutliche Verminderung der Leistungsfähigkeit sowohl in Bezug auf Erregbarkeit als auch in Bezug auf Resistenz gegen Ermüdung. Diese Verminderung ging bei längerem Aufenthalt in völlige Unerregbarkeit über.

ALWENS (1921) warf ferner die Frage auf, ob Strontium kurareähnliche Wirkung auf den Nerven habe. An Hand von Froschversuchen stellte er fest, daß Strontium keinerlei lähmenden Einfluß auf die motorische Nervenendplatte wie Kurare hat, sondern nur hemmend auf die peripheren Nervenfasern in ihrem Verlauf wirkt. Er spricht dabei von Pseudokurarewirkung.

Zusammenfassend kommt ALWENS zu dem Ergebnis, daß Strontium sowohl auf die sensiblen als auch auf die motorischen Nervenstämme eine hemmende Wirkung ausübt, die bei geeigneter Strontiumkonzentration zu irreversiblen Schäden am Nerv führen kann.

Abweichende Ergebnisse erzielte HÜBNER (1934) mit seinen Versuchen.

1. Versuch mit einem weiblichen Kaninchen von 1,88 kg Gewicht: " Um 10,40 Uhr Injektion von 15 cm^3 Strontiuran (Strontiumchlorid-harnstoff) in 10%iger Lösung in die Ohrvene. Das Tier bleibt wenige Minuten nach der Injektion in jeder Stellung regungslos liegen. Die Reflexe und die Schmerzempfindlichkeit sind nur etwa 10 Minuten lang vollständig erloschen, kehren aber bis zu einem gewissen Grad wieder. Um 11,10 Uhr versucht das Tier sich aufzurichten, was aber mißlingt. Um 12,30 Uhr ist es noch nicht in der Lage, sich fortzubewegen. Um 16 Uhr kann es aufrecht sitzen. Nach 24 Stunden ist das Tier völlig erholt".

2. Versuch mit einer Hündin von 3,64 kg: "Um 10,50 Uhr subkutane Injektion von 36 cm^3 einer 10%igen Strontiumchloridlösung. Nach 30 Minuten kaum sichtbare Zeichen von Gleichgewichtsstörung. Um 11,20 Uhr erbricht das Tier, die Speichelsekretion ist stark vermehrt. Die Hündin zeigt nunmehr deutliche Gleichgewichtsstörungen und ist um 17 Uhr vollständig erholt".

Da auf Schmerzreiz Abwehrreaktion erfolgte, kann nach HÜBNER (1934) weder die sensible noch die motorische Leistung nennenswert beeinflusst worden sein. Erst bei schwer toxischen Gaben war die Schmerzempfindung deutlich herabgesetzt.

Nach seinen Angaben stehen ataktische und motorische Beeinträchtigung der Haltung und Bewegung, also Gleichgewichtsstörungen, im Vordergrund.

b) Pharmakologische Wirkung auf das Zentralnervensystem

Auf Grund der Gleichgewichtsstörungen nimmt HÜBNER (1934) mehr eine Störung des Zentralnervensystems an. Seine Versuche an 3 weißen Mäusen scheinen dies zu bestätigen.

Der 1. Maus spritzte er $0,3 \text{ cm}^3$ Tetanustoxin ein. Sie reagierte nach 10 Minuten mit typischen Krämpfen und war nach 24 Stunden tot.

Der 2. Maus wurden $0,5 \text{ cm}^3$ einer 10%igen Strontiuranlösung injiziert. Nach einer Stunde konnte sich das Tier nicht mehr fortbewegen. Dabei war die Sensibilität noch erhalten, da eine Extremität auf einen Reiz hin angezogen wurde. Nach 24 Stunden fraß die Maus wieder und schien völlig erholt.

Die 3. Maus schließlich wurde mit beiden Injektionen versehen. Bei der Gabe von $0,3 \text{ cm}^3$ Tetanustoxin stellten sich wieder die typischen Tetanuskrämpfe ein, die nach 12 Stunden mit $0,5 \text{ cm}^3$ 10%iger Strontiuranlösung behandelt wurden. Nach 15 Minuten war kein Anfall mehr auslösbar. Es war eine deutliche

Hemmungswirkung des Strontiums gegenüber den Krämpfen zu beobachten. Auch wurde die örtliche Starre nach Gabe von Tetanustoxin weitgehend gebessert. Gleiche Ergebnisse erzielte er bei Fröschen nach Strychningabe. Da sowohl Strychnin als auch das Tetanustoxin an den Synapsen des Zentralnervensystems angreifen, scheint eine spezifische Wirkung des Strontiums auf das Zentralnervensystem vorzuliegen.

Übereinstimmend damit berichtet CHINAGLIA (1930) bei mit Strontium vergifteten Tieren von Veränderungen der Vorderhornzellen im Rückenmark als auch über Veränderungen am peripheren Nerven, was wiederum die Versuche von ALWENS (1921) bestätigen würde.

Letzterer lehnt allerdings einen Einfluß des Strontiums auf das Zentralnervensystem ab. Kaninchen, die 1,6 g Strontiumchlorid pro kg Körpergewicht erhalten hatten, machten zwar einen matten und trägen Eindruck, den er dem Einfluß des Strontiums auf den peripheren Nerven zuschreibt; alle Reflexe waren jedoch auslösbar und von einer Narkose konnte nicht die Rede sein.

In einem anderen Versuch reizte er die freigelegte Großhirnrinde nach Injektion von Strontiumlösungen unter Beobachtung der jeweiligen peripheren Extremitätenreaktion.

Auch hier ergab sich keine pharmakologische Wirkung.

GRASSHEIM (1925) schließlich schreibt dem Strontium eine gezielte Wirkung auf das vegetative Nervensystem zu. Das Prinzip liegt nach seiner Meinung, ebenso wie beim Calcium, in einer Herabsetzung der überwiegenden Vaguswirkung und einer Ausbalancierung zugunsten des Sympathikus. So konnte er zum Beispiel durch gleichzeitige Injektion von Strontiumchlorid sowohl die Intensität als auch die Dauer der Adrenalin-Blutdruckkurve erhöhen. Therapeutisch schlägt er deshalb eine Strontiummedikation bei Mitbeteiligung des vegetativen Nervensystems wie bei Asthma bronchiale oder Urticaria vor.

3. Pharmakologische Wirkung auf andere Organe

Die Wirkung des Strontiums am Herzen ist nach GRASSHEIM (1925) mit der Digitaliswirkung zu vergleichen. Die Frequenz nimmt durch Verlängerung der Systole ab. WEYNE (1966) untersuchte die Kontraktilität von Papillarmuskeln der Katze und isolierten Rattenherzen in Strontiumlösungen und fand eine positiv inotrope Wirkung des Strontiums. Ferner konnte GRASSHEIM (1925) nachweisen, daß Rhythmusstörungen, die durch

Calciumentzug eintraten, durch Strontium wieder behoben wurden. BORUTTAU (1919) beschrieb, daß das Kammerflimmern, welches er durch Wechselströme an überlebenden Katzenherzen erzeugte, durch Strontiumlösung vermindert, beziehungsweise aufgehoben werden konnte. Eine Begründung sieht er darin, daß das Strontium die Erregungsdauer der Myokardzelle wesentlich vergrößert, was einer Verlängerung des Refraktärstadiums und somit einer erniedrigten Frequenz gleichkommt.

Über die Auswirkung auf den Blutdruck wurden unterschiedliche Beobachtungen gemacht.

GRASSHEIM (1925) beschreibt nach Strontiumgabe eine primär rasch ausgeglichene Blutdrucksenkung, der eine schnell eintretende Steigerung folgt. Der Druck hält sich dann längere Zeit auf größerer Höhe, um erst allmählich wieder zur Norm zurückzukehren.

HÜBNER (1934) dagegen gibt nach jeder einzelnen Injektion von Strontiumchlorid eine deutliche, kurz dauernde Blutdrucksenkung an, die sich zwar wieder vollkommen ausglich, aber niemals die Anfangshöhe überschritt. Gleichzeitig stellte er bei größeren Strontiumgaben eine Verlangsamung der Atmung fest.

BLUDAU (1954) injizierte einer Ratte $1,5 \text{ cm}^3$ 5%iger Strontiumglukonatlösung pro 100 g Körpergewicht und bemerkte eine deutlich hemmende Wirkung auf ein allergisches Ödem,

das durch Eiweiß hervorgerufen wurde. Diese antiödematöse und antiallergische Wirkungsweise des Strontiums scheint ebenso wie beim Calcium auf einer Erregbarkeitsherabsetzung und Permeabilitätshemmung der Membranen zu beruhen.

Es wurden noch eine Reihe von Strontiumwirkungen beschrieben, die mehr oder weniger auf einen Ersatz des Calciumions durch Strontium hinauslaufen. GRASSHEIM (1925) berichtet von einer leicht diuretischen Wirkung und HARNED (1941) gibt an, daß der Uterusmuskel von Meerschweinchen und Ratten im Unterschied zur Calciumapplikation verkleinerte Amplituden der Kontraktion, dagegen aber eine erhöhte Frequenz aufweist.

DOUGLAS (1965) beweist schließlich, daß Strontium das Calcium bei der Stimulierung der Katecholamine in der Nebenniere vertreten kann und PRENTICE (1967) kann Calcium bei der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin durch Strontium ersetzen.

II. Therapeutische Verwendung

1. Knochenerkrankungen

Erste klinische Erfolge konnten ALWENS (1921) und GRASSHEIM (1921) bei Osteoporosen erzielen. Sie führten im allgemeinen eine mehrwöchentliche Kur mit einer durchschnittlichen Gabe von 3 g Strontiumlaktat pro Tag durch, der eine anschließende Kur mit Calciumlaktat zur Imprägnierung des neugebildeten Knochengewebes folgte.

Therapiebeispiele:

Fall 1 : Karl E. 71 Jahre Diagnose: Osteopathie. Die aktiven Bewegungen der unteren Extremitäten sind fast ganz aufgehoben; die passiven Bewegungen sind sehr schmerzhaft. Seit 2 Jahren kann er nicht mehr arbeiten. Beim Sitzen hat er Schmerzen in der Beckengegend. Er kann sich nur sehr schwer bücken und wenige Schritte am Stock gehen. Röntgenologisch liegen auffallend durchscheinende Rippen und eine hochgradige Atrophie der Knochen vor.

Die Dauer der Behandlung erstreckte sich über 35 Tage. Als Gesamtdosis wurden 100 g Strontiumlaktat verabreicht. Nach der Behandlung haben Appetit und Gewicht wesentlich zugenommen. Der Patient kann laufen und sich bücken. Er verspürt keinerlei Schmerzen mehr.

Fall 2: Rosa B. 61 Jahre Diagnose: Osteopathie

Die Patientin kann seit 2 Jahren nicht mehr arbeiten und seit 7 Wochen wegen Schmerzen in den Knochen nicht mehr gehen. Das Gehen ist nur mit Unterstützung möglich, wobei die Füße kaum von der Unterlage gehoben werden. Wirbelsäule und Rippen sind druckempfindlich. Die Patientin erhält vom 31.März bis 13.April 57 g und vom 3.Mai bis zum 12.Juni 180 g Strontiumlaktat.

Nach der Behandlung waren die Schmerzen in den Rippen geringer und das Gewicht nahm zu. Anfang Juli konnte die Patientin an 2 Stöcken und bei der Entlassung am 17.August ohne Stöcke gehen.

MC.CASLIN (1959) hatte unter seinem Krankengut an der Mayo-Klinik hauptsächlich Osteoporosen der Wirbelsäule. Er behandelte insgesamt 72 Patienten mit durchschnittlich 6,4 g Strontiumlaktat täglich über 3 Monate bis zu 3 Jahren. Bei 84 % der Patienten wurde eine merkliche subjektive Besserung beobachtet. 78 % wiesen eine röntgenologisch nachweisbare Normalisierung der Knochenstruktur auf. Obwohl nach MC.CASLIN der Mechanismus der Strontiumwirkung bei Osteoporose noch aufgeklärt werden muß, scheint der therapeutische Wert des Mittels bewiesen zu sein.

Therapiebeispiele:

Fall 1: Ein 58-jähriger Patient mit generalisierter Osteoporose und Fischwirbelbildung ver-

spürte starke Schmerzen in der Lendengegend. Intermittierende Behandlung über 5 Jahre mit Hormonen und Vitamin D brachte keine Besserung. Als die Behandlung mit Strontiumlaktat und kombinierten Hormonen begann, zeigte die Wirbelsäule eine Bewegungseinschränkung vierten Grades. Im Röntgenbild war eine generalisierte Osteoporose mit Kompression des 5. Lendenwirbels sichtbar. Nach einem Jahr Therapie wurde, allerdings ohne Erscheinung im Röntgenbild, eine definierte klinische Besserung bemerkt, die bis zum Ende des zweiten Behandlungsjahres weiter zunahm.

Fall 2: Eine 63 jährige Frau litt mehrere Jahre an Schmerzen in der unteren Rückenpartie, die 2 Monate vor Eintritt ins Krankenhaus zugenommen hatten. Röntgenologisch war eine Osteoporose mit Kompressionsfrakturen des 1., 2., 4. und 5. Lendenwirbels nachweisbar. Nach einjähriger Behandlung mit Strontiumlaktat und Hormonen war der Rücken der Patientin klinisch sehr verbessert. Im Röntgenbild zeigte sich eine stärkere Verschattung als zuvor.

GOTHONI (1961) beschreibt eine erfolgreiche Strontiumtherapie beim Debre- de Toni-Fanconi-Syndrom. Hierbei tritt unter anderem in den Nieren eine Reabsorptionsstörung des für den Knochenaufbau wichtigen Calciums und Phosphors auf.

Der 59 jährige Patient wies im Alter von 42 Jahren erste Anzeichen diffusen Schmerzes im Skelettsystem auf. 5 Jahre später zeigte das ganze Skelett deutliche Osteoporosezeichen verbunden mit Hypophosphatämie. Behandlung mit Calcium, Phosphor, Vitamin D und Androgenen konnte eine Verschlechterung des Zustandes nicht aufhalten. Mit 53 Jahren erlitt er außerdem eine Fraktur des rechten Oberschenkels, die nach mehreren Monaten noch nicht geheilt war. Er benötigte Krücken und ein Spezialkorsett. Im Verlauf von 10 Jahren nahm die Höhe des Patienten um 16 cm ab.

Zu der aufgeführten Therapie wurden im 56. Lebensjahr täglich 2 g pulverisiertes Strontiumlaktat hinzugefügt. Der Schmerz ging hierauf nach einigen Monaten zurück und das Skelett wurde stabiler. Nach 1 Jahr trat Kallusbildung an der Fraktur auf und nach 4 Jahren konnte der Patient wieder ohne Stock gehen, wobei die Fraktur völlig geheilt war. Eine Knochenprobe vom Beckenkamm zeigte eine beachtliche Zunahme der Strontiumkonzentration im Knochen. Im Blut war eine Erhöhung des Calcium- und Phosphorspiegels um durchschnittlich 2,5 mg % und eine Vermehrung der alkalischen Phosphatase um ungefähr 20 % zu verzeichnen.

Die Verwendung eines Strontiumkombinationspräparates bei Bandscheibenschäden und degenerativen Gelenkerkrankungen findet man bei DORN (1961). Er schreibt dem Strontium eine

kolloidfestigende Wirkung und einen Einfluß auf den Quellungszustand des Plasmas zu.

Das gleiche Präparat verwendet KÖHLER (1960) bei über 100 Patienten mit Wirbelsäulenerkrankungen. Die Untersuchungen berichten eindeutig über eine günstige schmerzstillende und entzündungshemmende Wirkung des Medikaments. Außerdem soll es zu einem Wiederaufbau der geschädigten Wirbelsäule kommen. Dieses röntgenologisch nachweisbare Kriterium läßt die Arbeit allerdings vermissen.

2. Therapeutische Verwendung bei sonstigen Erkrankungen

Außer den Knochenerkrankungen sind, wie nach der pharmakologischen Wirkung des Strontiums zu erwarten ist, vor allem diejenigen Erkrankungen für die Strontiumtherapie zugänglich, bei denen in irgendeiner Form das Nervensystem mitbeteiligt ist. Allerdings tritt die Behandlung mit Strontium, gemessen an den spezifischen Arzneimitteln, weit in den Hintergrund und man findet in der Literatur nur ab und zu einen Bericht darüber.

KING (1940) berichtet über prompte Besserung bei Asthma bronchiale. In Fällen, in denen die klassische Therapie mit Adrenalin, Ephedrin und Barbituraten nicht ansprach, brachte eine intravenöse Injektion von 15 g Strontiumbromid

in 10 cm³ Lösung unmittelbare Erleichterung. KING (1940) machte häufig die Erfahrung, daß die Patienten gänzlich von den Symptomen befreit waren, noch bevor die langsame Injektion beendet war. Sprach die erste Strontiumgabe nicht an, so konnte eine zweite oder dritte Injektion unabhängig von der Zeit gegeben werden, da sich das Strontiumbromid praktisch als ungiftig erwies. Danach blieben die Patienten auch länger von den Symptomen verschont als bei Adrenalin- oder Ephedringabe.

Ein ähnlicher Wirkungsmodus des Strontiums ist bei Hautkrankheiten zu verzeichnen, bei denen die allergische Komponente im Vordergrund steht. Besonders die akuten Formen des juckenden und nässenden Ekzems, beziehungsweise die akute Dermatitis sprechen nach MAERZ (1950) gut auf die Strontiumtherapie an. Schon mit 1 g Strontiumbromid in 10 cm³ Lösung erzielte er bei intravenöser Gabe erhebliche Herabsetzung des Juckreizes, die zuweilen unmittelbar nach der Einspritzung vom Patienten angegeben wird. Nässende Ekzemflächen werden schneller trocken, als dies durch lokale Therapie allein erreichbar ist. Rötung und ödematöse Schwellung, wie beispielsweise beim akuten Gesichtsekzem, gehen unter derselben Behandlung relativ rasch zurück. MAERZ führt dies vorwiegend auf die dämpfende Wirkung zurück, die das Strontium auf die sensiblen Endorgane ausübt. Auch bei akuter Erythrodermie und Salvarsandermatitis konnte er

damit gute Erfolge erzielen. Über die analgetische, antipruritische, anti-exsudative und antiallergische Wirkung eines Strontiumbromidpräparates beim akuten roten Ekzem des Hundes berichtet BODKHE (1968).

Beispiel: Ein Spaniel mit rotem, nässendem Ekzem und exzessivem Juckreiz der hinteren Region wird eingeliefert. Die Hautuntersuchung ergibt keinen Anhalt für Parasiten. Nach 5 Injektionen Ekzebrol an verschiedenen Tagen war der Fall vollkommen ausgeheilt. Der gleiche Hund kam nach 3 Monaten mit Jucken und kleinen Bläschen am ganzen Körper wieder. Nach einer zweiten Serie von täglich 4 Injektionen war das Tier gesund.

MAUTNER (1929) hat bei Rheuma und Ischiasneuralgien mit einem Strontium-Phenylchinolincarbonsäurepräparat positive Erfahrungen gemacht. Dabei hebt er vor allem die herzschonende und die den Gelenkschmerz beeinflussende Wirkung des Strontiums hervor. Beispiel: Ein 55 Jahre alter Rheumatiker mit langer diesbezüglicher Anamnese wird eingeliefert. Das Herz, durch eine Mitralstenose geschädigt, ist bereits einige Male dekompensiert. Jetzt hat er erneute rheumatische Beschwerden mit heftigen Schmerzen im linken Knie. Das Bein kann nur schlecht gebeugt werden und wird steif gehalten. Nach Verbrauch von 20 Tabletten des Präparates ist

der Patient soweit gebessert, daß er seine gewohnten Spaziergänge wieder aufnehmen kann. Wegen der günstigen Wirkung des Strontiums auf das Herz wurde die Diurese angeregt und der Kreislauf entlastet.

Die Versuche ESCHBAUMS (1928) bestätigen die Verbesserung rheumatischer Beschwerden. Ihm fällt ferner ein wohltuender Einfluß des Medikaments auf Hyperacidität und Dysmenorrhoe auf.

2 Jahre zuvor berichtete TEZNER (1926) über 10 Fälle von Säuglingstetanie, die erfolgreich mit Strontiumsalzen behandelt wurden. Die mechanische und elektrische Erregbarkeit des Nervensystems sanken, die Krankheitserscheinungen schwanden und der Calciumgehalt des Blutes stieg an.

Schließlich empfiehlt COOKINGHAM (1963) für die postoperative Phase Strontiumkarbonatpulver. Symptome, wie rasende Kopfschmerzen im Stirnhirn und um die Augen, die sich durch Bewegungen verschlimmerten, würden durch Strontium eine prompte Besserung erfahren.

3. Handelspräparate

Die Medikamente enthalten Strontium teilweise als allein wirksame Substanz, teilweise als wesentlichen Bestandteil. Nur 3 der angegebenen Präparate (Cor - Eusedon, Eusedon und Stronticol)

sind in der Roten Liste 1969 aufgeführt.

Einige werden nicht mehr hergestellt.

- Cor - Eusedon (Strontiumbromid, Strontiumiso-valerianat und anderes)
Ind.: Kardiotropes Neurosedativum
Fa. : Krewel - Köln
- Cortalgone (Strontium-L-ascorbo-cinchophenat)
Ind.: Antirheumaticum, Analgeticum,
Antipyretikum, Antiphlogisticum
Fa. : Biosedra
- Ekzebrol (Strontium bromatum)
Ind.: Neurosedativum
Fa. : Tosse - Hamburg
- Eusedon (Strontiumbromid und anderes)
Ind.: Neurosedativum
Fa. : Krewel - Köln
- Imogenil (Strontiumcarbonat und anderes)
Ind.: Bandscheibenschäden, Osteoporose,
degenerative Gelenkerkrankungen
Fa. : Bika - Stuttgart
- Iriphan (Neutrales Strontiumsalz der
Phenylchinolincarbonsäure)
Ind. : Rheuma, Gicht, Neuralgien
Fa. : Laves - Hannover
- Strontianyl (Strontium bromatum, Barium bromatum)
Ind. : Tonusänderungen des Darmtraktes,
Laxans, Analgeticum
Fa. : Atarost - Metelen/ Westfalen
- Stronticol (Strontium mittels Phosphorsäure
eiweißgebunden)
Ind.: Osteoporose, Frakturen,
Störungen der Kallusbildung,
Sedativum bei Nerven- und
Herzaaffektionen
Fa. : Laves - Hannover
- Strontisal (Strontiumsalicylat)
Ind.: Antiarthriticum, Antirheumaticum
Fa. : Novopin Pharma-Cosma Berlin

D. Toxikologie des Strontiums

I. Vergiftung beim Tier

a) Dosis

Die Werte für die tödliche Strontiummenge im Tierversuch liegen ungefähr alle in der gleichen Größenordnung.

Außer GRASSHEIM (1922), der beim Frosch mit 2,5 g/kg Strontiumchlorid, subkutan verabreicht, einen relativ hohen Wert angibt, liegen die anderen Zahlen deutlich darunter.

Bei LIPSCHITZ (1932) lag die tolerierte Dosis für Kaninchen, subkutan gegeben, bei 10 cm³ einer 10%igen Strontiumuranlösung. Bei Injektion von 15 cm³ derselben Konzentration starben alle Versuchstiere. Nach BORIANI (1939) stirbt ein Kaninchen einige Minuten nach intravenöser Gabe von 200mg/kg Strontiumchlorid. Beim Hund verursacht die nämliche Dosis einen Herzstillstand. GRIGORIANTS (1963) gibt an, daß sich schon eine Menge von 51 mg/kg reines Strontium bei Schafen innerhalb von 24 Stunden als toxisch erwies.

In umfangreichen Versuchen hat SHAFIROV (1965) die LD₅₀ für Strontiumchlorid und Strontiumnitrat untersucht.

Tabelle 6

Tödliche Strontiumdosis (nach SHAFIROV, 1965)

Gattung u. Geschlecht	Anzahl	LD ₅₀ in mg/kg	
		SrCl ₂	Sr(NO ₃) ₂
Weiße Mäuse (Weibchen)	84	1036	1028
Weiße Mäuse (Männchen)	128	1310	1212
Weißer Ratten (Männchen)	90	1796	1892
Meerschweinchen (Männchen)	10	2843	3077
Kaninchen (Männchen)	10	1512	1600

Wesentlich niedrigere Werte bestimmte dagegen LOESER (1929). Er injizierte weißen Ratten steigende Dosen von Strontiumchlorid intravenös und gab dabei die theoretisch berechnete Menge an, die bei einem Menschen mit Normalgewicht von 70 kg die gleichen Symptome hervorrufen würde.

Tabelle 7

Toxizitätstest mit 5%igem Strontiumchlorid
(nach LOESER, 1929)

Gewicht der Ratte (g)	Dosis in g/kg	Aquivalente Dosis (g/kg) für Mensch (70 kg)	Kommentar
123	0,250	17,5	-
150	0,300	21,0	-
135	0,300	21,0	-
140	0,350	24,5	-
200	0,375	26,25	kollabiert, wieder erholt
145	0,425	29,75	starb nach 2 Min.
205	0,500	35,00	starb nach 15 Min.
138	0,625	43,75	starb nach 3 Min.

LOESER (1929) untersuchte ferner andere Strontiumverbindungen, wie Strontiumbromid und Strontiumjodid auf ihre Giftigkeit und fand, daß die minimale letale Dosis bei verschiedenen Verbindungen zwar verschieden groß, auf das absolute Strontiumgewicht bezogen aber immer gleich ist. So beträgt die untere letale Dosis, wie aus Tab.7 ersichtlich, für Strontiumchlorid 375 mg/kg und für Strontiumjodid zum Beispiel 625 mg/kg. Der reine Strontiumanteil aber beläuft sich bei beiden Verbindungen auf 123 mg.

HÜBNER (1934) konnte diese Annahme bestätigen. Er gab seinen Versuchstieren Strontiumchlorid, beziehungsweise Strontiuran in äquimolaren Lösungen und stellte eine Wirkungsgleichheit beider Substanzen bei gleichem Strontiumgehalt der injizierten Lösungen fest. Dies schließt nicht aus, daß schwerlösliche Strontiumsalze auch in sehr hoher Konzentration (bis 14000 mg/kg) keine toxische Wirkung auf Lebewesen zeigen (SHAFIROV, 1965).

Verschiedene Tierarten zeigen allerdings unterschiedliche Reaktionen auf Strontiumverbindungen. SHAFIROV (1965) stellte die größte Empfindlichkeit bei weißen Mäusen fest, während weiße Ratten etwas weniger empfindlich und Meerschweinchen am unempfindlichsten waren. COLE (1941) kommt in Bezug auf Mäuse und Ratten zum umgekehrten Ergebnis.

Tabelle 8 von SPECTOR (1956) bietet einen Überblick der Wirkung verschiedener Strontiumsalze auf einige Tierarten.

Tabelle 8

Toxizität der Strontiumsalze (nach SPECTOR, 1956)

Strontiumsalz	Gattung	Anwendung	Grad der Vergiftung	Dosis mg/kg
Acetat	Maus	i.v.	L.D.	383
	Ratte	i.v.	L.D.	238
Bromid	Ratte	i.p.	L.D. ₅₀	1000
	Ratte	i.v.	MLD	500
Chlorid	Ratte	i.v.	MLD	400
Fluorid	Frosch	s.c.	MLD	> 25000
	Ratte	i.v.	L.D.	625
	Meerschw.	per os	MLD	> 5000
	Meerschw.	s.c.	MLD	> 5000
Jodid	Ratte	i.p.	LD ₅₀	800
	Ratte	i.v.	MLD	500
Laktat	Ratte	i.p.	LD ₅₀	900
Nitrat	Ratte	i.p.	LD ₅₀	540
Salicylat	Ratte	i.p.	LD ₅₀	400

Die Giftigkeit des Strontiums ist, verglichen mit den übrigen Erdalkalimetallen und den Alkalimetallen Natrium und Kalium, relativ gering. LOESER (1929) hat vergleichende Untersuchungen mit den Chloriden dieser Metalle angestellt und Strontium aufgrund dessen zwischen Natrium und Calcium eingereiht.

Tabelle 9

Prüfung der Toxizität von Chloriden
(nach LOESER, 1929)

Salz	Untere letale Dosis des dehydrierten Salzes g/kg
Natriumchlorid (NaCl)	1,08
Strontiumchlorid (SrCl ₂)	0,223
Calciumchlorid (CaCl ₂)	0,170
Kaliumchlorid (KCl)	0,090
Magnesiumchlorid (MgCl ₂)	0,082
Bariumchlorid (BaCl ₂)	0,02

Aus Tabelle 9 ergibt sich, daß das Strontiumchlorid ungefähr 5 mal giftiger als gewöhnliches Kochsalz ist. Daß Calcium toxischer wirkt als Strontium, konnte COLE (1941) für Mäuse beweisen. Er injizierte Mäusen jeweils 1,16 Millimol/kg einer Strontiumacetat- beziehungsweise Calciumacetatlösung. Die Mortalität bei der Strontiumverbindung betrug 5 %, bei der Calciumverbindung hingegen 70 %.

b) Reaktion

Die Symptomatik bei toxischer und letaler Strontiumgabe bezieht sich hauptsächlich auf eine Beeinträchtigung der Bewegungskoordination, die sich von leichter motorischer Störung bis zur vollkommenen Lähmung erstrecken kann.

Zusätzliche Atembeschwerden traten in mehreren Fällen auf.

ESSER (1939) beschreibt 2 Fälle beim Meerschweinchen.

1. Fall: Das Tier erhält 152 mg/kg Strontiumchlorid subkutan injiziert. Es ist zunächst still und sträubt das Fell. Nach 4 Stunden tritt eine deutliche Hinterbeinparese auf, die nach 8 Stunden wieder verschwunden ist. Von da ab besteht keine Lähmung mehr, aber das Tier ist deutlich krank und wird deshalb nach 48 Stunden getötet.

2. Fall: Das zweite Meerschweinchen bekommt 800 mg/kg Strontiumchlorid subkutan. Es treten unverzüglich leichte tonisch-klonische Zuckungen auf, die 10 Minuten lang anhalten. Nach 60 Minuten beginnt eine schnell von hinten nach vorn fortschreitende Lähmung, die nach 2,5 Stunden mit dem Tod endet.

Eine Lähmung der Hinterbeine vor Eintritt des Todes fiel auch LOESER (1929) bei Ratten auf. Kurz vorher zappelten sie noch und schlugen heftig mit dem Schwanz. Außerdem machte sich eine erhebliche Erschwerung der Atmung bemerkbar. Bei kleineren Dosen waren die Ratten wie betäubt und blieben noch lange Zeit nach dem Injektionsschock lethargisch.

Vorwiegend Bewegungsstörungen konnte LEHNERDT (1913) bei einer jungen Dogge beobachten, die im Verlauf

von 45 Tagen mit 46,5 g Strontiumphosphat chronisch vergiftet wurde. Bereits am 5. Tag machte das Tier einen verlangsamten, paretischen Eindruck. Es trat mit ganzer Sohle auf und fiel leicht um. Meist war es an der Käfigwand angelehnt und vermied es, wie gewohnt, bei der Fütterung an der Wand hochzuspringen. Im weiteren Verlauf war das Aufstehen erschwert. Der Gang wurde unsicher tastend und breitspurig mit nachgeschleppten Hinterläufen. Der Appetit war dabei immer unvermindert. Um den 30. Tag traten heftige Schmerzen auf, die sich bei Berührung steigerten und ein Tragen des Tieres fast unmöglich machten. Gegen Ende des Versuchs bewegte sich der Hund freiwillig überhaupt nicht mehr und lag laut heulend mit ausgestreckten Extremitäten da, weshalb er schließlich getötet wurde.

CHINAGLIA (1930) bestätigte die Bewegungsstörung bei Hunden, Kaninchen und Hühnern nach peroraler Gabe von kohlensaurem Strontium. Die Wirkung trat in Form motorischer Störung auf, die über Parese in Paralyse überging.

SHAFIROV (1965) führt als Charakteristika der Strontiumvergiftung bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen eine allgemein depressive Wirkung an, die sich in verlangsamter und arhythmischer Bewegung ausdrückt. Neben vereinzeltem Tremor kommen beschleunigte flache Atmung und sehr reichhaltige Entleerungen vor. Eine starke Adynamie und Areflexie waren die Vorboten des Todes.

Dagegen spricht COMEL (1930 a) bei vergifteten Hühnchen von einer Reflexsteigerung, die mit einer Hypotonie der Muskulatur einhergeht. Die Tiere sind unfähig, wegzufiegen. Eine allgemeine Ataxie äußert sich in häufigem Umfallen. Dem Tod geht manchmal ein Opisthotonus und ein Zittern voraus.

Tabelle 10

Überblick der Symptomatik toxischer Strontiumgaben

Bewegung	Lähmungen	Atmung	Autor
unsicherer breitbeiniger Gang bis Bewegungslosigkeit	paretischer Gang		LEHNERDT (1913)
motorische Störung	Parese bis Paralyse		CHINAGLIA (1930)
Ataxie, Hypotonie	Reflexsteigerung		COMEL (1930a)
tonisch-klonische Zuckungen	Lähmung, an Hinterbeinen beginnend		ESSER (1939)
lethargische Ruhelage, agonale Unruhe	Lähmung der Hinterbeine	Atmungsschwerung	LOESER (1929)
verlangsamte arhythmische Bewegung, Adynamie	Areflexie	beschleunigte Atmung	SHAFIROV (1965)
		Atemversagen (in 90 % Todesursache)	COLE (1941)

c) Pathologische Veränderungen der Organe

Die vor allem bei der chronischen Strontiumvergiftung auffallendste Veränderung trat in der Knochensubstanz auf und wurde bereits in Kapitel B IV als eigenes Sachgebiet besprochen.

Die der pharmakologischen Wirkung nach zu erwartende Veränderung des Nervensystems beschrieb CHINAGLIA (1930). Die histologische Untersuchung des Rückenmarks ergab schwere Veränderungen der Vorderhornzellen, beginnend mit Tigrolyse, Vacuolisierung und schließlich völligem Verschwinden der Nisslstruktur. Die Veränderung war im wesentlichen auf die Vorderhörner beschränkt, so daß CHINAGLIA geradezu von einer Strontium-Poliomyelitis spricht. Nur bei schwerster Vergiftung fanden sich im Halsmark auch Veränderungen der Hinterhörner. Die weißen Bahnen des Rückenmarks zeigten keine Veränderung. Die klinischen Symptome der Bewegungsstörungen traten erst nach den histologischen Veränderungen auf und bildeten sich nach Absetzen der Strontiumzufuhr früher als letztere zurück.

Über die peripheren Nerven teilt CHINAGLIA (1930) mit, daß bei schweren Vergiftungsgraden zunächst Veränderungen an den Ranvierschen Schnürringen der Markscheiden auftraten. In den schwersten Fällen kam es zu einer Auflösung der Achsenzyylinder mit einer ausgesprochenen Bindegewebsreaktion, die CHINAGLIA (1930) als trophische Störung des Nerven auffaßt.

Die Veränderungen an anderen Organen wurden nur vereinzelt und unsystematisch beschrieben und sollen wegen der besseren Übersicht in Form einer Tabelle dargestellt werden:

Tabelle 11

Pathologische Veränderung der Organe
bei Strontiumvergiftung

Organ	B e f u n d		Autor	
	pathol.-anatomisch	histologisch		
Knochen	osteoide Gewebsneubildung, Metaphysenverbreiterung, Spongiosaverdichtung	Osteoblastenvermehrung, verminderte Verkalkung	LEHNERDT	(1913)
	Osteoidgewebe, Verbreiterung des wuchernden Knorpels, Spongiosaverdichtung	unregelmäßige Osteoblasten, aufgeblähte Knorpelzellen	EGER	(1953)
Rückenmark	Veränderung der Vorderhornzellen	Tigrolyse	CHINAGLIA	(1930)
Nerv	Auflösung der Achsenzylinder	Veränderung der Schnürringe	CHINAGLIA	(1930)
Epithelkörperchen	beträchtlich vergrößert, kleinknotig	helles, vakuoliges Proto-plasma	EGER	(1953)
	vergrößert, Gewicht vermehrt	Blutgefäße erweitert, ödematös	er-COMEL	(1930 b)
Schilddrüse	Aktivierung	Epithel verbreitert, Follikel kolloidfrei	EGER	(1953)
	um 1/3 vergrößert	Lappen kugelig und blutreich	CAGNETTO	(1909)
Milz	starke Vergrößerung		SHIPLEY	(1922)
	Vergrößerung		SHAPIROV	(1965)
Nebennieren	um 1/3 vergrößert		CAGNETTO	(1909)
	Vergrößerung		SHAPIROV	(1965)
Bauchorgane	mäßige Hyperämie	mäßige Gastroenteritis	CAGNETTO	(1909)

Vom klinischen Bild her läßt die tierische Strontiumvergiftung außer einer allgemeinen Vergrößerung, die wahrscheinlich auf eine Hyperämie zurückzuführen ist, keine eindeutigen Rückschlüsse auf Funktionsstörungen der inneren Organe zu.

Der Strontiumgehalt der vergifteten Organe war, außer beim Knochen, in keinem der Fälle angegeben.

d) Veränderungen im Blutbild

Als klinische Zeichen der chronischen Strontiumvergiftung treten nach COMEL (1929) eine Verminderung des Calciumspiegels und eine Erhöhung des Phosphorspiegels im Serum von Hunden ein. Im Verlauf einer 20 tägigen Intoxikation sank der Calciumwert im Extremfall um 30%, während der Phosphorspiegel eine 100%ige Steigerung erfuhr.

Ein erniedrigter Calciumspiegel und, bei gleichzeitiger Anwesenheit von Strontium, erhöhter Strontiumspiegel aber stellen sich nach SCHMID (1961 b) bei Ratten nach Gaben von Parathormon ein. Umgekehrt resultiert nach erhöhter Strontiumgabe bei Ratten eine vermehrte Produktion von Parathormon (LAUP, 1953), was die Vergrößerung der Epithelkörperchen (COMEL, 1930 b) und das Sinken des Calciumspiegels erklären könnte.

Für die Erniedrigung des Calciumspiegels spricht auch eine Verlängerung der Prothrombinzeit, die SHAFIROV (1965) feststellte. Er beobachtete ferner eine Vermehrung der Retikulozyten, was sich mit einer Störung der Hämatopoese CAGNETTO (1909) vereinbaren ließe. Schließlich konnte SHAFIROV (1965) eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase feststellen, wie sie allgemein bei Knochenerkrankungen auftritt.

II. Vergiftung beim Menschen

Ein Vergiftungsfall mit natürlichem Strontium wurde in der Literatur nicht beschrieben. HEIDSIECK (1936) berichtet von 2 Fällen, bei denen es nach Injektion eines Strontiumchininpräparates in die Glutealmuskulatur zur Peroneuslähmung kam. Eine Überprüfung ergab, daß kleine Mengen des Präparates an den Ischiadicus gelangten und daß vor allem der Chininanteil die Schädigung hervorgerufen hatte.

Mit einer täglichen Gabe von 6 g Strontiumlaktat hat GRASSHEIM (1925) bei seinen Therapieversuchen innerhalb von 2 Monaten einem Patienten insgesamt 360 g der Substanz verabreicht, ohne irgendwelche toxische Erscheinungen beobachten zu können.

Nach den Berechnungen LOESERS (1929) wäre eine intravenöse Gabe von ungefähr 30 g Strontiumchlorid ausreichend, um einen Menschen von 70 kg Gewicht innerhalb weniger Minuten zu töten.

Eine perorale Zufuhr müßte wegen der geringen Absorption ungefähr 5 mal größer sein.

LUDEWIG (1966) führt bei der Beschreibung akuter Vergiftungen das Strontium wohl mehr für theoretische Fälle auf. Er gibt an, daß eine Vergiftung mit Strontiumhydroxyd und Strontiumkarbonat in der Zuckerfabrikation, mit Strontiumchlorid und Strontiumbromid in der Pyrotechnik und mit Strontiumchromat bei Malerfarben vorkommen könne. Die Wirkung sei, außer vielleicht derjenigen des Anions, im allgemeinen harmlos. In Extremfällen sei eine Beeinflussung der Herz- Gefäß- und Bronchialmuskulatur möglich.

Zur Therapie gibt er allenfalls Laxantien wie Natrium sulfuricum (1 Eßlöffel in 1/4 l lauwarmem Wasser) an. Gegebenenfalls schlägt er eine symptomatische Therapie und bei Einbau in den Knochen, vor allem von radioaktivem Strontium 90, eine Behandlung mit Parathormon vor.

In diesem Zusammenhang wäre vielleicht noch die Vergiftung mit Strontium 90 interessant. Bei der Kernspaltung von Uran 235 entsteht zu etwa

3 - 5 % des gespaltenen Materials radioaktives Strontium 90 und zerfällt mit einer Halbwertszeit von 28 Jahren unter Emission von β -Strahlen. Bei der Explosion von Kernwaffen gelangt es in die Stratosphäre und wird durch Luftumwälzungen fortgetragen. Nach etwa einem Jahr ist die Hälfte des dort befindlichen Strontiums in die Biosphäre abgesunken (radioaktiver "fall out"). Über Boden, Pflanzen und Tiere wird es an den Menschen weitergereicht (SCHMID, 1962 a).

Bei Aufnahme toxischer Dosen wurden beim Tier wegen der Affinität zum Knochen gestörte Osteogenese, Wachstumsstörungen und vor allem bösartige Knochentumoren beobachtet. Aus einer Atrophie und Verfettung des Knochenmarks entstanden Blutbildungsstörungen wie Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie (SCHMID, 1962 b).

E. Diskussion und Zusammenfassung

Am Anfang der Arbeit lag eine historische Betrachtung, die den Namen Strontium von dem schottischen Dorf Strontian ableitet. Daran schloß sich ein Überblick über Vorkommen, physikalisch-chemisches Verhalten, Nachweis und Verwendung des Strontiums beziehungsweise seiner Verbindungen an. Es folgten die Arten der Strontiumaufnahme über den Boden mit einem durchschnittlichen Strontiumgehalt von 35 mg% (GRIGORIANTS, 1963), über das Trinkwasser mit einem Strontiumgehalt von 0,02 mg% (SHAPIROV, 1965) und über die Nahrungsmittel. Dabei zeigte sich, daß in den tierischen Produkten mit durchschnittlich 0,2 mg% Strontium weniger enthalten war als im Gemüse, wo Werte bis zu 5,8 mg% Strontium auftraten (GRIGORIANTS, 1963).

Bei der Besprechung des Strontiumstoffwechsels mußte, wie auch bei den folgenden Kapiteln, leider immer wieder auf Tierversuche zurückgegriffen werden, da über Wirkungen beim Menschen nur spärliches Material zu finden war.

Die sehr nahe Verwandtschaft des Strontiums zu Calcium bedingt, daß ersteres immer im Zusammenhang mit letzterem betrachtet werden muß, zumal beide Elemente nahezu ähnliche Wirkungen im menschlichen Körper zeigen.

Allerdings treten immer wieder geringe Unterschiede zwischen beiden auf. Dies zeigt sich zum Beispiel in einer Diskrimination des aufgenommenen Strontiums zugunsten von Calcium sowohl bei der Resorption im Darm als auch bei der Elimination durch die Niere. Von der täglichen Strontiumaufnahme über 1,6 mg (DOLPHIN, 1963), die GRIGORIANIS (1963) mit 14 - 22 mg wesentlich höher angibt, werden ungefähr 80% sofort durch den Darm ausgeschieden; der Rest kommt durch die Niere 3,5 mal mehr zur Ausscheidung als Calcium (BARNES, 1961).

Anschließend wurde die besondere Affinität des Strontiums zum Knochen behandelt. SCHMID (1961 a) erklärt die verschiedenen Geschwindigkeitsphasen beim Ein- und Ausbau des Strontiums mit der Oberflächenstruktur des Knochens und faßt sie in Gesetzen zusammen. Tierexperimentell erreicht SCHMID (1962 b) bei Strontiumfütterung einen maximalen Strontiumgehalt von 11 %, während der natürliche Strontiumgehalt im Skelett nur 0,022% beträgt (LANGHAM, 1958).

Der Vergleich zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung des Strontiums fiel zugunsten der Therapie aus. Wegen der Produktion osteoiden Gewebes, das durch nachträgliche Calciumzufuhr stabilisiert werden kann, wurde Strontium mit gutem Erfolg bei Knochenerkrankungen, wie zum Beispiel der Osteoporose, angewandt. Der allgemein dämpfenden Wirkung auf das Nervensystem verdankt Strontium hin und wieder seine Verwendung bei allergischen Hautkrankheiten, Asthma und Rheuma.

Vergiftungserscheinungen mit einer letalen Dosis von durchschnittlich 500 mg/kg Strontiumsalz (LOESER, 1929) konnten nur im Tierexperiment beschrieben werden. LOESER reiht Strontium deshalb wegen seiner Harmlosigkeit zwischen Natrium und Calcium ein.

Bei den vergifteten Tieren fielen vor allem motorische Störungen auf, die in Lähmung und Atemversagen übergingen. Organisch zeigte sich an den Knochen eine Gewebsneubildung mit Spongiosaverdichtung und Metaphysenverbreiterung. Das Nervengewebe war pathologisch verändert und die Epithelkörperchen zeigten aufgrund ihrer Beziehung zum Knochen eine Vergrößerung.

Anstelle eines Vergiftungsfalles beim Menschen, der nach theoretischen Berechnungen ungefähr 150 g eines Strontiumsalzes zu sich nehmen müßte, wurde kurz auf die Vergiftung mit radioaktivem Strontium 90 eingegangen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABC - CHEMIE
Verlag Harri Deutsch Frankfurt/Main (1966)
2. ALWENS, W., GRASSHEIM, K.
Klinisches und Experimentelles zur Strontium-
therapie.
Münch.Med.Wschr. 42, 1344 (1921)
3. BARNES, D.W., BISHOP, M., HARRISON, G.E.
Comparison of the plasma concentration and
urinary excretion of strontium and calcium
in man.
Int.I.Radiat.Biol. 3, 637 (1961)
4. BEDFORD, J., HARRISON, G.E., RAYMOND, W.H.,
SUTTON, A.
The metabolism of strontium in children.
Brit.Med.J. 5173, 589 (1960)
5. BLUDAU, W., HEITE, H.
Untersuchungen über die exsudationshemmende
Wirkung verschiedener Erdalkalisalze am Eiweiß-
ödem der Rattenpfote.
Arzneimittel-Forsch. 4, 639 (1954)
6. BODHKE, U.C.
Treatment of eczema with Ekzebrol in dogs.
Indian Vet.J. 45, 81 (1968)
7. BORIANI, A.
Contributu alla farmacologia delle stroncio
sul azione sul circolo e sul respiro.
Arch.Int.Pharmacodyn. 61, 289 (1939)

8. BORUTTAU, H.
Über das Kammerflimmern des überlebenden
Warmblüterherzens und seine Beeinflussung.
Zeitschr.f.exp.Pathol.u.Therap. 20, 44 (1919)
9. BRYANT, F.J., LOUTIT, J.F.
Human bone metabolism deduced from strontium
assays.
Atomic Energy Research Establishment R 3718 (1961)
10. BUTT, E.M., NUSBAUM, R.E., GILMOUR, T.C., DIDIO, S.L.
Trace metal levels in human serum and blood.
Arch.Environ.Health (Chicago) 8, 52 (1964)
11. CAGNETTO, G.
Alterazioni rachitiformi sperimentalmente
prodotte durante l'accrescimento con tossici
non batterici.
Atti R.Istit.Ven.di Sci.Lett.e.Art. 69, 189 (1909)
12. CHINAGLIA, A.
Sulle alterazioni de sistema nervoso centrale
periférico nell' avvelenamento sperimentale da
stronzio.
Riv.Sper.di.fremat. 54, 17 (1930)
13. COLE, V., HARNED, B.K.
The toxicity of strontium and calcium.
J. Exp.Therap. 71, 1 (1941)
14. COMAR, C.L., WASSERMANN, R.H., NOLD, M.M.
Strontium-calcium discrimination factors
in rat.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 92, 859 (1956)

15. COMEL, M.
Compartamento del calcio e del fosforo
nel sieri animali trattati con stronzio.
Boll.Soc.ital.Biol.Sper. 4, 892 (1929)
16. COMEL, M.
Recherches sur l' action biologique du
strontium.
Arch.int.Physiol. 32, 279 (1930 a)
17. COMEL, M.
Modificione della paratireodi nello
stronzianismo sperimentale.
Boll.Soc.ital.Biol.Sper. 5, 735 (1930 b)
18. COOKINGHAM, F.H.
Some lesser known remedies.
J.Amer.Inst.Homeop. 56, 261 (1963)
19. DESCUBE, J., ROQUES, N., ROUSSELET, F., GIRARD, M.L.
Dosage par absorption atomique du strontium
dans les mileux biologiques.
Ann.Biol.Clin. 25, 1011 (1967)
20. DOLPHIN, G.W., EVE, J.S.
The metabolism of strontium in adult humans.
Phys.Med.Biol. 2, 193 (1963)
21. DORN, W.
Medikamentöse Behandlung von Bandscheiben-
schäden und degenerativen Gelenkerkrankungen.
Landarzt 29, 4 (1961)

22. DOUGLAS, W.W., RUBIN, R.P.
The effects of alkaline earths and other
divalent cations on adrenal medullary
secretion.
J.Physiol. (London) 175, 231 (1965)
23. EGER, W., LAUP, H.
Experimentelle Studien über die sogenannte
Strontiumrachitis; hormonale und enzy-
matische Zusammenhänge der generalisierten
Knochenerkrankungen.
Beitr. path. Anat. 113, 337 (1953)
24. ESCHBAUM, O.
Über die Behandlung rheumatischer Affektionen
mit Iriphan.
Münch.Med.Wschr. 5, 223 (1928)
25. ESSER, A.
Klinisch-anatomische und spektrographische
Untersuchungen des Zentralnervensystems bei
akuten Metallvergiftungen.
Deutsche Z. ges.gerichtl.Med. 25, 239 (1935)
26. FLASCHENTRAEGER, B., LEHNARTZ, E.
Physiologische Chemie Bd.II.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg-
New York (1956)
27. FOX, H.M., RAMAGE, H.
A spectrographic analysis of animal tissues.
Proc. Roy. Soc. B 108, 157 (1931)

28. GERLACH, W., MÜLLER, R.
Über das Vorkommen von Strontium und
Barium in menschlichen Organen und Ausscheidungen.
Virch.Arch. 294, 210 (1934)
29. GOTHONI, G.
Successful strontium therapy in an adult
case of Fanconi Syndrome.
Acta Med.Scand. 170, 111 (1961)
30. GRASSHEIM, K.
Die Strontiumtherapie und ihre experi-
mentellen Grundlagen.
Klin.Wschr. 39, 1873 (1925)
31. GRIGORIANTS, N.
Strontium content of food products in the
Turkmen Socialist Soviet Republic according
to spectrum analysis.
Voprosy.Pitanija. 22, 63 (1963)
32. HARNED, B.K., COLE, V.V.
Action of strontium and calcium on uterus.
J.Pharmacol Exptl.Therap. 71, 6 (1941)
33. HARRISON, G.E., RAYMOND, W.H.A., THRETHEWAY, H.C.
The metabolism of strontium in man.
Clin. Sc. 14, 681 (1955)
34. HEIDSIECK, E.
Lähmung nach intramuskulärer Injektion von
Stronchin.
Klin.Wschr. 15, 1362 (1936)

35. HEILENZ, S.
Über die Bestimmung des Strontiums in
Pflanzensubstanzen und den Strontium-
haushalt der Pflanzen.
Dissertation Gießen (1960)
36. HÜBNER, F.
Zur Pharmakologie des Strontiums.
Dissertation Münster/Westfalen (1934)
37. KING, G.S.
Bronchial asthma; New use of an old remedy.
New York State J.Med. 40, 485 (1940)
38. KÖHLER, G.
Gibt es eine medikamentöse Beeinflussung
der Wirbelsäulenosteochondresen ?
Deutsches med.Journal 11, 93 (1960)
39. KRUMBHOLZ, L.A., GOLDBERG, E.D., BOROUGH, H.
Ecological factors involved in the uptake,
accumulation and loss of radionuclides by
aquatic organisms.
Nat.Acad.Sci. 551, 69 (1957)
40. LANDGRAEBER, F.W.
Strontium.
Chemiker Ztg. 15, 498 (1957)
41. LANGHAM, W.H.
Potential hazard of worldwide Sr-90
fallout from nuclear weapons.
Hlth.Phys. 1, 105 (1958)

42. LAUP, H.
Über Knochenveränderungen nach
Strontiumvergiftung.
Dissertation Göttingen (1953)
43. LEHNERDT, F.
Der Einfluß des Strontiums auf die
Entwicklung des Knochengewebes wachsender
Tiere bei verschiedenem Kalkgehalt der
Nahrung.
Zschr.f.d.ges.exp.Med. 1, 175 (1913)
44. LENIHAN, J.M.A., LOUTIT, J.F., MARTIN, J.A.
Strontium metabolism.
Academic Press London and New York (1967)
45. LIPSCHITZ, W., SCHMITT, F.
Studien zur Pharmakologie der Entzündung;
die Wirkung von Kochsalz und Erdalkali-
salzen.
Arch.Exp.Path.u.Pharm. 164, 641 (1932)
46. LOESER, D., KONWISER, A.L.
Study of toxicity of strontium and
comparison with other cations employed
in therapeutics.
J.Lab.Clin.Med. 15, 35 (1929)
47. LOUGH, S.A., RIVERA, J., COMAR, C.L.
Retention of strontium, calcium and
magnesium in human infants.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 112, 631 (1963)
48. LUDEWIG, R., LOHS, K.H.
Akute Vergiftungen.
V.E.B. Fischer Verlag Jena (1966)

49. MAERZ, F.
Strontiumbromidtherapie für juckende
Dermatosen.
Med.Monatsschr. 4, 927 (1950)
50. MAUTNER, J.
Über die Bedeutung des Strontiums in der
Therapie der rheumatischen Erkrankungen.
Fortschritte der Medizin 24, 1012 (1929)
51. MC. CANCE, R.A., WIDDOWSON, E.M.
The fate of strontium after intravenous
administration to normal persons.
Biochem.J. 33, 1822 (1939)
52. MC.CASLIN, F.E., JANES, J.M.
The effect of strontium lactate in the
treatment of osteoporosis.
Proc.Mayo.Clin. 34, 329 (1959)
53. PARTINGTON, J.R.
A history of chemistry.
Vol. III Macmillan, London (1962)
54. PECHER, C.
Biological investigations with radioactive
calcium and strontium.
Proc.Soc.Exptl.Biol. 46, 86 (1941)
55. PRENTICE, C.R.
Studies on the conversion of prothrombin
to thrombin.
J.Lab.Clin.Med. 69, 229 (1967)

56. PROSSER, C.L.
Comparative animal physiology.
Saunders Philadelphia (1950)
57. RÖMPP, H.
Chemie-Lexikon
Francksche Verlagsbuchhandlung Stuttgart (1966)
58. SCHMID, A.
Über Gesetzmäßigkeiten des Strontium-
stoffwechsels im Skelett und den Mechanismus
der Fixierung von Strontium im Knochen-
system.
Z.Physiol.Chem. 326, 177 (1961).
59. SCHMID, A. ZIPF, K.
Flammenspektrophotometrische Bestimmung von
Strontium und Calcium in Knochen.
Biochem.Z. 331, 144 (1959)
60. SCHMID, A., ZIPF, K.
Flammenspektrophotometrische Bestimmung von
Strontium und Calcium in Serum.
Biochem.Z. 333, 84 (1960)
61. SCHMID, A., ZIPF, K.
Wirkung hoher Dosen von Parathormon auf das
Verhalten von Strontium und Calcium in Knochen
und Blutserum.
Biochem.Z. 333, 529 (1961)

62. SCHMID, A., ZIPF, K.
Strontiumstoffwechsel und Strontium-90
Intoxikation.
Medizin und Ernährung 4, 80 (1962 a)
63. SCHMID, A., ZIPF, K.
Strontiumstoffwechsel und Strontium-90
Intoxikation.
Medizin und Ernährung 6, 130 (1962 b)
64. SCHMID, A., ZIPF, K.
Strontiumstoffwechsel und Strontium-90
Intoxikation.
Medizin und Ernährung 8, 173 (1962 c)
65. SETALA, K.
A technique of withdrawal of strontium from
body of experimental animals.
Naturwissenschaften 49, 302 (1962)
66. SHAFIROV, J.
Experimental substantiation of the maximum
permissible concentration of strontium in
water.
Gigiena Sanitarija 30, 18 (1965)
67. SHIPLEY, P.G., PARK, E.A.
Studies on experimental rickets.
Bull. Johns. Hopkins Hosp. Balt. 33, 216 (1922)
68. SOWDEN, E.M.
Trace elements in human tissue.
Biochem. J. 70, 712 (1958)

69. SPECTOR, W.
Handbook of toxicology; acute toxicities.
Vol.I. New York: Saunders (1946)
70. SPENCER, H., LASZLO, D., BROTHERS, M.
Sr-85 and Ca-45 metabolism in man.
J.Clin.Invest. 36, 680 (1957)
71. TEZNER, O.
Günstiger Einfluß von Strontium in 10
Fällen von Säuglingstetanie.
Klin.Wschr. 31, 1445 (1926)
72. THOMPSON, T.G., CHOW, T.J.
Strontium-calcium ratio in carbonate-
secreting marine organism.
Papers in marine biology and oceano-
graphy ed.by Bigelow, Pergamon Press Oxford (1955)
73. WALSER, M., ROBINSON, B.H.
Renal discrimination between calcium
and strontium.
Bull.Hopkins Hosp. 111, 20 (1962)
74. WEYNE, J.
Effects of strontium ions on heart muscle.
Arch.Int.Physiol. 74, 449 (1966)
75. WIDDOWSON, E.M., SLATER, J.E., HARRISON, G.E.
Absorption, Excretion and retention of
strontium by breast-fed and bottle-fed babies.
Lancet 2, 941 (1960)

76. WIDDOWSON, E.M., MC.CANCE, R.A., HARRISON, G.E.
Metabolism of calcium, strontium and other
minerals in the perinatal period.
Lancet 2, 373 (1962)
77. WILLIAMS, L.G.
Relative strontium and calcium uptake
by green algae.
Science 146, 1488 (1964)
78. WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN
J.R. Geigy-AG., Pharmazeut. Abtlg. Basel (1960)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr.Dr.E. Weinig für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Privatdozentin Dr.Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, für ihre große Hilfsbereitschaft und die so freundlichen Ratschläge.

Lebenslauf

Am 23. September 1944 wurde ich als Sohn des Justizbeamten Karl Hopf und seiner Ehefrau Maria, geb. Hundt, in Blankensee geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Kammerstein. Im Jahre 1963 legte ich an der Oberrealschule Schwabach die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1964 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Erlangen-Nürnberg. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im November 1966 und im Februar 1970 legte ich in Erlangen das Staatsexamen ab.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hegl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
